

NR 2013;47(8)



Provided by Göteborgs universitets publikationer - e-publicering och e-arkiv

[Metadata, citation and similar papers at core.ac.uk](https://core.ac.uk)

för Hygieniska Gränsvärden 33

Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden

*Ed. Johan Montelius
Arbetsmiljöverket,
Stockholm*

ARBETE OCH HÄLSA

|

VETENSKAPLIG SKRIFTSERIE

ISBN 978-91-85971-48-0

ISSN 0346-7821



UNIVERSITY OF GOTHENBURG



ARBETSMILJÖ
VERKET

Arbete och Hälsa

Arbete och Hälsa (Work and Health) is a scientific report series published by Occupational and Environmental Medicine at Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg. The series publishes scientific original work, review articles, criteria documents and dissertations. All articles are peer-reviewed.

Arbete och Hälsa has a broad target group and welcomes articles in different areas.

Instructions and templates for manuscript editing are available at <http://www.amm.se/aoH>
Summaries in Swedish and English as well as the complete original texts from 1997 are also available online.

Arbete och Hälsa

Editor-in-chief:

Kjell Torén, Gothenburg

Co-editors:

Maria Albin, Lund

Lotta Dellve, Stockholm

Henrik Kolstad, Aarhus

Roger Persson, Lund

Tornqvist, Marianne Tör

Kristin Svendsen, Trondheim

Allan Toomingas, Stockholm

Marianne Törner, Gothenburg

Managing editor:

Cina Holmer, Gothenburg

© University of Gothenburg & authors 2013

Arbete och Hälsa, University of Gothenburg

Printed at Kompendiet Gothenburg

Editorial Board:

Tor Aasen, Bergen

Gunnar Ahlborg, Gothenburg

Kristina Alexanderson, Stockholm

Berit Bakke, Oslo

Lars Barregård, Gothenburg

Jens Peter Bonde, Copenhagen

Jörgen Eklund, Linköping

Mats Eklöf, Göteborg

Mats Hagberg, Gothenburg

Kari Heldal, Oslo

Kristina Jakobsson, Lund

Malin Josephson, Uppsala

Bengt Järnholm, Umeå

Anette Kærgaard, Herning

Ann Kryger, Copenhagen

Carola Lidén, Stockholm

Svend Erik Mathiassen, Gavle

Gunnar D. Nielsen, Copenhagen

Catarina Nordander, Lund

Torben Sigsgaard, Aarhus

Staffan Skerfving, Lund

Gerd Sällsten, Gothenburg

Ewa Wikström, Gothenburg

Eva Vingård, Uppsala

Förord

Föreliggande dokument har tagits fram av Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden, vars sammansättning framgår på omstående sida. Kriteriegruppen har till uppgift att värdera tillgängliga data vilka kan användas som vetenskapligt underlag för Arbetsmiljöverkets hygieniska gränsvärden. Kriteriegruppen skall inte föreslå gränsvärden, men så långt som möjligt ta ställning till dos-effekt- respektive dos-respons-samband, samt till kritiska effekten vid exponering i arbetsmiljö.

Kriteriegruppens arbete dokumenteras i underlagen. De är kortfattade sammanställningar och utvärderingar av vetenskapliga studier av kemiskt definierade ämnen eller komplexa blandningar. Arbetet med underlagen har i många fall utgått ifrån mer omfattande kriteriedokument (se nedan), och i underlagen prioriteras vanligen studier som bedöms vara av särskild relevans för de hygieniska gränsvärdena. För en mer uttömmande sammanställning av den vetenskapliga litteraturen hänvisas till andra dokument.

Sökning av litteratur sker med hjälp av olika databaser såsom PubMed, Toxline och KemI-Riskline. Därutöver används information i befintliga kriteriedokument från t.ex. Nordiska Expertgruppen för kriteriedokument om kemiska hälsorisker (NEG), WHO, EU, amerikanska NIOSH, eller nederländska DECOS. I några fall tar kriteriegruppen fram egna kriteriedokument, med en mer fullständig redovisning av litteraturen om ett ämne.

Som regel refereras i underlagen endast studier publicerade i vetenskapliga tidskrifter med peer-review-system. I undantagsfall kan icke peer-review-granskade data användas, men detta förutsätter att basdata är tillgängliga och fullständigt redovisade. Undantag kan också göras för kemisk-fysikaliska data och uppgifter om förekomst och exponeringsnivåer, samt för information från handböcker och dokument som t.ex. rapporter från amerikanska NIOSH och EPA.

Utkast till underlag skrivs vid Kriteriegruppens sekretariat eller av forskare utsedd av sekretariatet (författarna till utkasten framgår av innehållsförteckningen). Efter diskussion av utkasten vid Kriteriegruppens möten antages de av gruppen. De antagna konsensusdokumenten publiceras på svenska och engelska som Kriteriegruppens underlag.

Detta är den 33:e omgången underlag som publiceras och de har godkänts i Kriteriegruppen under perioden juni 2012 till och med oktober 2013. Dessa och tidigare publicerade underlag redovisas i bilaga (sid 92).

Johan Högberg
Ordförande

Johan Montelius
Sekreterare

Kriteriegruppen sammansättning i oktober 2013

Maria Albin		Yrkes- och Miljömedicin, Universitetssjukhuset, Lund
Cecilia Andersson	Observatör	Svenskt Näringsliv, Industriarbetsgivarna
Anders Boman		Institutet för miljömedicin, Karolinska Institutet
Jonas Brisman		Arbets- och miljömedicin, Göteborg
Per Eriksson		Institutionen för Evolutionsbiologi, Uppsala Universitet
Sten Gellerstedt	Observatör	LO
Märit Hammarström	Observatör	Svenskt Näringsliv, IKEM
Johan Högberg	Ordförande	Institutet för miljömedicin, Karolinska Institutet
Anders Iregren	Observatör	Arbetsmiljöverket
Gunnar Johanson	Vice ordförande	Institutet för miljömedicin, Karolinska Institutet
Bengt Järholm		Yrkes- och Miljömedicin, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå
Bert-Ove Lund		Kemikalieinspektionen
Mihaly Matura		Institutet för miljömedicin, Karolinska Institutet
Johan Montelius	Sekreterare	Arbetsmiljöverket
Lena Palmberg		Institutet för miljömedicin, Karolinska Institutet
Per-Åke Persson	Observatör	SEKO
Agneta Rannug		Institutet för miljömedicin, Karolinska Institutet
Bengt Sjögren		Institutet för miljömedicin, Karolinska Institutet
Ulla Stenius		Institutet för miljömedicin, Karolinska Institutet
Marianne Walding	Observatör	Arbetsmiljöverket
Håkan Westberg		Arbets- och miljömed. kliniken, Universitetssjukhuset, Örebro

Innehåll

Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden:	
N-Metyl-2-pyrrolidon ¹	1
Kvarts ²	25
Epiklorhydrin ³	74
Sammanfattning	91
Summary	91
Bilaga: Publicerade vetenskapliga underlag i denna och tidigare volymer	92

¹ Utkast av Kristian Dreij, Institutet för Miljömedicin, Karolinska institutet.

² Utkast av Ilona Silins, Institutet för Miljömedicin, Karolinska institutet.

³ Utkast av Birgitta Lindell, Arbetsmiljöverket.

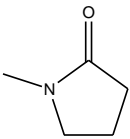
Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden

N-Metyl-2-pyrrolidon

2012-12-05

Underlaget är delvis baserat på ett kriteriedokument från Nordiska Expertgruppen (61), samt riskbedömningar utförda inom World Health Organization (WHO), International Program on Chemical Safety (IPCS) (22), EU Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL) (48), EU Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS) (47) och US Environmental Protection Agency (EPA) (17). Kompletterande litteratursökningar utfördes november 2011 samt i mars och september 2012 på PubMed, Toxline och Web of Science. Kriteriegruppen har tidigare publicerat ett underlag om N-metyl-2-pyrrolidon 1987 (33).

Kemisk-fysikaliska data

CAS nr	872-50-4
Synonymer	NMP, 1-metyl-2-pyrrolidon, N-metylpyrrolidon, N-metyl- α -butyrolaktam, butyrolaktam, N-metyl-2-oxopyrrolidin, N-metyl-2-ketopyrrolidin
Summaformel	C ₅ H ₉ NO
Strukturformel	
Molvikt	99,13 g/mol
Densitet	1,028 kg/dm ³ (25 °C)
Kokpunkt	202 °C
Smältpunkt	24 °C
Ångtryck	0,045 kPa (0,33 mm Hg) (25 °C)
Mättnadskoncentration	446 ppm
Fördelningskoefficient (log K _{o/w})	-0,38
Omräkningsfaktorer	1 ppm = 4,12 mg/m ³ ; 1 mg/m ³ = 0,24 ppm

N-Metyl-2-pyrrolidon (NMP) är en färglös till gulaktig vätska med en aminliknande oangenäm lukt. Substansen är en basisk och polär molekyl som är relativt

stabil, men viss nedbrytning (oxidering) sker vid exponering för ljus och luft. NMP är hygroskopisk, fullt löslig i vatten samt löslig i flera organiska lösningsmedel som etanol, dietyleter, etylacetat, kloroform och bensen.

Användning, förekomst, exponering

Ämnet används främst som lösningsmedel inom en rad olika processer inom petroleumindustrin, reaktionsmedia vid kemisk framställning av polymerer (t.ex. polyvinylklorid) och vid strippning och rengöringsprocesser vid tillverkning av mikroelektroniska komponenter. NMP används som ersättare för diklormetan som färgborttagningsmedel för färg och graffiti (61). NMP används även som vehikel för läkemedel och penetrationsförbättrare för läkemedel som appliceras på huden (24). Ämnet används också som bindemedel i kosmetika, lösningsmedel vid beredning av pigment, färgämnen och bläck samt i olika pesticidprodukter (61). NMP produceras inte i Sverige men 2008 importerades ca 164 ton vilket huvudsakligen användes som råvara vid framställning av färger och färgborttagningsmedel (28).

Vad gäller halter i arbetsmiljöer så har några studier mätt nivåer vid graffiti-sanering i Sverige (3, 4, 29). Mängden NMP i luften uppmättes till upp till 25 mg/m³ vid korttidsexponering och upp till 5 mg/m³ genomsnittligt under en åtta timmars arbetsdag (8-h TWA, 8-timmars tidsvägt medelvärde). I en studie av yrkesexponering inom mikroelektronikindustrin uppmättes upp till 6 mg NMP/m³ (7). Nivåerna ökade upp till 280 mg/m³ (8-h TWA) när upphettad (80 °C) NMP användes. Mätningar av NMP i en tysk limfabrik visade upp till 85 mg/m³ vid korttidsexponering och upp till 15,5 mg/m³ under en arbetsdag (8-h TWA) (5). Mätningar vid två olika industrier i Japan uppvisade nivåer som var lägre än 3 mg/m³ (8-h TWA) (39, 58).

NMP har isolerats från en marin svamp, *Clathria frondifera*, vilket visar att ämnet kan produceras naturligt (42).

Upptag, biotransformation och utsöndring

Både human- och djurstudier visar att NMP absorberas snabbt vid inhalering samt vid oral administrering (6, 26, 43, 63, 64, 65). Flera studier, både på djur och människor, visar att NMP i vätskeform lätt tas upp genom huden (23). Den studie som bedömdes som mest adekvat för bedömning av hudupptaget hos människa (23) var studien av Dick *et al.* (15) som mätte hudupptaget av NMP i humanhud *in vitro*. Absorptionshastigheten av outspädd NMP beräknades till 10 mg/cm²/timme. Extrapolering av data till 2000 cm² hud (motsvarar båda händerna och underarmarna) och 1 timmes exponering gav ett hudupptag på 20 000 mg. Detta upptag beräknades vara ca 10 ggr större än upptaget vid inhalation under 8 timmar vid det svenska nivågränsvärdet (200 mg/m³). Andra studier har visat ett perkutant upptag på ca 70% av applicerad dos i både rått (200 mg, 10 cm² efter 2 timmar) (40) och människa (300 mg, 20 cm² efter 6 timmar) (32). Hudexponering för NMP i vätskeform kan sålunda resultera i signifikant absorption.

Ett betydande hudupptag har även visats på människa vid exponering för NMP i ångform (6). Frivilliga försökspersoner (n = 16) exponerades antingen via huden och andningsvägarna eller enbart via huden för 80 mg NMP/m³ i 8 timmar. Upptaget av NMP analyserades genom att bestämma NMP och NMP-metaboliter i urinen. I vila beräknades hudupptaget av ångformigt NMP till ca 42% av totala upptaget (upptag via hud och andningsvägar). Vid moderat arbete (75 W, 6 x 10 minuter) ökade den totala absorptionen med 41% och andelen som absorberades via huden blev något lägre (33% av totala upptaget).

Djurförsök har visat att NMP passerar placenta i råtta och att fostrets blodnivåer är i samma nivå som moderdjurets efter 6 timmar (43).

Upptaget NMP metaboliseras snabbt, både i människa och i råtta. I ett första steg metaboliseras NMP till 5-hydroxi-NMP (5-HNMP) som i sin tur metaboliseras vidare till N-metylsuccinimid (MSI) och i ett sista steg till 2-hydroxi-N-metylsuccinimid (2-HMSI) (26, 64, 65). Samma metabolismvägar observeras vid både oral och dermal administrering. Vidare har Carnerup och medarbetare identifierat ytterligare en metabolit, 2-pyrrolidon, som bildas i små mängder (12, 13).

En humanstudie visade ett signifikant samband mellan mRNA-nivåer av CYP2E1 och nivåer av 5-HNMP och 2-HMSI i urin. Samma samband kunde påvisas i råtta genom att förbehandla djuren med CYP2E1-inhibitorn dietyl-tiokarbamat. (32).

Halveringstiden av NMP, 5-HNMP, MSI och 2-HMSI i plasma från manliga deltagare i inhalationsstudier exponerade för mellan 10 och 80 mg NMP/m³ under 8 timmar var ca 4, 6, 8 respektive 28 timmar (6, 65). Vid dermal applicering av NMP (300 mg under 6 tim) på människa var plasmakoncentrationen av NMP som högst 3 timmar efter exponering (62), vilket visar på ett fördröjt dermalt upptag jämfört med inhalering. Upptaget fördröjdes ytterligare med ca 4 timmar när NMP applicerades som vattenlösning (5-50%) (1, 6, 27, 62).

NMP utsöndras framför allt i urinen och endast en liten del (<4%) genom galla och utandning (55). Inhalationsstudier på manliga försökspersoner exponerade för mellan 10 och 80 mg NMP/m³ under 8 timmar visade följande relativa nivåer av NMP och dess metaboliter i urin: NMP 1-2%, 5-HNMP 60-68%, MSI 0,1% och 2-HMSI 31-37% (procent av den totala mängden utsöndrad NMP och metaboliter) (6, 65). Liknande relativa fördelning av metaboliter i urin uppmättes också efter oral administrering av 100 mg NMP (63). 5-HNMP har också identifierats som den huvudsakliga metaboliten i råtturin (32, 40, 56).

Både NMP och dess olika metaboliter har i flera studier föreslagits som biomarkörer för NMP-exponering. Sammanfattningsvis så är den största nackdelen med NMP som biomarkör dess korta halveringstid och låga nivåer i urin. Metaboliterna 5-HNMP och 2-HSMI har identifierats som de mest lovande biomarkörerna för yrkesrelaterad exponering (inhalering och dermal), pga. deras längre halveringstid och högre nivåer i urin (6, 12, 13, 14, 26).

Toxiska effekter

Humandata

I en studie med upprepad exponering för NMP, 8 timmar per dag i två dagar, visade 10 av 12 arbetare, varav de flesta var kvinnor, hudirritation och kontaktdermatit (31). Arbetsuppgiften bestod i att doppa ena änden av ett plasthölje i NMP (10 sekunder) för att sedan doppa motstående ände i NMP (10 sekunder). Efter varje dopp torkades överskott av NMP bort med en pappershandduk som byttes ut efter vart tionde plasthölje eller 20 dopp. Varje arbetare behandlade ca 110 höljen per timma under en 8-timmars arbetsdag. Det finns ingen information om exponeringsnivåer. Skyddsutrustningen bestod av latexhandskar, med det rapporterades att handskarna inte användes regelbundet. Författarna till studien poängterar att efter att arbetarna börjat bära bomullshandskar (som byttes varje timme) under latexhandskarna för att motverka fuktighet, så har inga hudproblem rapporterats (31). En annan studie visade irriterande kontaktdermatit hos tre arbetare som exponerats för NMP för första gången. Effekterna förklarades av de hygrokopiska egenskaperna hos NMP (25). Det finns inga studier som visar att yrkesmässig hudexponering för NMP leder till sensibilisering.

Arbetare exponerade för upp till 280 mg/m^3 NMP (8-h TWA) vid tillverkning av mikroelektroniska komponenter där varm (80°C) NMP användes, rapporterade allvarlig ögonirritation och huvudvärk (7). Exponeringsnivåerna låg i medeltal mellan $0,1$ och 6 mg/m^3 (8-h TWA) vid processer där NMP inte var uppvärmd, men även exponering för relativt låga nivåer (ca 3 mg/m^3) uppgavs ge upphov till huvudvärk och kronisk ögonirritation. Några konklusiva data om besvärshänsesfrekvens ges inte. På grund av metodologiska brister i studien kan inget dos-responssamband fastställas.

I en studie av 38 graffiti-sanerare som jobbade 8-timmarsskift i Stockholms tunnelbanesystem och var exponerade för en blandning av lösningsmedel inklusive NMP rapporterades en ökad förekomst av trötthet, huvudvärk och symptom relaterade till effekter på luftvägarna, ögon och hud, jämfört med kontrollgruppen. Förutom NMP innehöll rengöringsmedlet bl.a. glykoletrar (t.ex. dipropylen- och propylenglykol metyleter), toluen, xylol, 1,2,4-trimetylbensen, limonen, nonan och oktan. Luftnivåerna av NMP uppmättes i 15 minuter vid vissa arbetsuppgifter till i medeltal $4,71 \text{ mg/m}^3$ ($\text{SD} \pm 6,17$, variationsvidd $0,01\text{--}24,6$). De svenska gränsvärdena för korttidsexponering (300 mg/m^3 , 15 min) eller för 8-timmars exponering (200 mg/m^3) överskreds inte. Endast nivåerna av trimetylbensen överskred det svenska gränsvärdet (170 mg/m^3) vid korttidsexponering (max uppmätta nivåer var ca 280 mg/m^3). Då det handlade om en blandexponering kunde man inte fastställa ett specifikt samband mellan exponering för NMP och de uppvisade symptomen (29).

Arbetare vid en tysk limfabrik som rengjorde kärl med hjälp av NMP, rapporterade irritation av övre luftvägar och ögon samt huvudvärk vid exponering för $15,5 \text{ mg/m}^3$ (8-h TWA) med en 5 minuters toppexponering på 85 mg/m^3 NMP (5). I en japansk studie av 15 arbetare som rengjorde komponenter med en NMP-lösning (>90%) undersöktes kliniska effekter (urin- och blodstatus) samt påverkan

på motoriska och kognitiva funktioner. Exponeringen uppmättes till ca 0,6 till 1 mg/m³ (8-h TWA, 5 dagar) och var huvudsakligen genom inhalering. Författarna konstaterade att man inte kunde observera några effekter jämfört med kontrollgruppen (39).

Vid exponering av sex frivilliga försökspersoner för 10, 25, och 50 mg/m³ NMP under 8 timmar observerades inga akuta förändringar i näsan i form av svullnad i slemhinnan (mätt med hjälp av akustisk rinometri), eller effekter på FEV₁, vitalkapacitet och forcerad vitalkapacitet mätt med spirometer. Sammanställning av svar från ett frågeformulär om subjektiva symptom relaterade till lukt och irritation i näsa, ögon eller luftvägar påvisade inga obehagskänslor eller irritativa effekter. Två försökspersoner uppgav en lukt av aceton vid 50 mg/m³ men det angavs inte som obehagligt (65).

Van Thriel och medarbetare (54) utförde en omfattande exponeringsstudie på 16 friska unga frivilliga manliga försökspersoner för att undersöka eventuella kemosensoriska effekter av NMP under förhållanden liknande yrkesexponering. Försökspersonerna exponerades för 10, 40, och 80 mg/m³ under 8 timmar en gång i veckan, varannan vecka i 8 veckor. För att maximera kemosensoriska effekter inkluderas också ett "peak exposure" scenario med en basal exponering på 25 mg/m³ med 4 × 15 minuters toppar på 160 mg/m³ (det uppmätta tidsvägda medelvärdet var 72 mg/m³). All exponering utfördes med eller utan fysisk aktivitet som bestod av 6 × 10-minuters pass på träningscykel (75 watt) under de 8 exponeringstimmarna. Resultatet visade att testpersonerna kunde känna doften av NMP vilken rapporterades vara något obehaglig. Inga andra symptom kopplade till kemosensoriska effekter konstaterades eller uppvisade dos-respons samband (frekvens av ögonblinkning, luftflöde genom näsa, andningsfrekvens, koncentrationsförmåga, m.m.). Författarna sammanfattade att NMP är en illaluktande substans utan irriterande egenskaper även vid exponering upp till 160 mg/m³ (54).

Djur- och in vitro-data

NMP är svagt akuttoxisk i djur vid oral, dermal eller inhalationsexponering, se tabell 1. Studier har visat negativa resultat avseende sensibilisering vid dermal exponering av marsvin för NMP (E.I. du Pont de Nemours and Company 1976, refererad i (22)). Potentiella irritativa effekter av NMP på hud och öga har testats på kanin och resultaten visade låg dermal irritation (0,5 ml utspädd NMP) och en måttlig och kortvarig irritativ effekt på öga (0,1 ml utspädd NMP) (2).

Ett antal inhalationsstudier med upprepad exponering för NMP (i form av aerosol eller ånga) har utförts men enligt SCOEL (48) och IPCS (22) betraktas studierna utförda av Lee och medarbetare (30) och studierna av BASF (1992-1995) som mest pålitliga då de rapporterar tillräckligt med detaljer om metodik och resultat för att användas som grund i riskbedömning. Därför fokuserar denna sammanställning på dessa. De övriga studierna är opublicerade industrirapporter som inte är allmänt tillgängliga.

Tabell 1. Sammanfattning av akutttoxikologiska data för NMP i djur (data från ref. 22 och 61)

Undersökning	Effekt/effektnivå
Oral LD ₅₀ (råtta, mus, kanin, marsvin)	3500 - 7900 mg/kg
Dermal LD ₅₀ (råtta och kanin)	2500 - 10 000 mg/kg
Inhalering LC ₅₀ (råtta; helkroppsexponering)	≈1700 mg/m ³
Inhalering LC ₅₀ (råtta; nos-/huvudexponering)	>5100 mg/m ³
Primär ögonirritation (kanin)	Måttlig reversibel ögonirritation
Primär hudirritation (kanin)	I stort sett icke irriterande

Lee och medarbetare exponerade CD-1 råttor (helkroppsexponering) för 100, 500 eller 1000 mg NMP/m³, 6 tim/dag, 5 dagar i veckan i 4 veckor. Exponeringen var huvudsakligen i form av aerosol (>95% av dropparna <10 µm). Vid exponering för den högsta dosen (1000 mg/m³) observerades överdödighet och behandlingen avbröts efter 10 dagar. Koncentrationsrelaterad letargi och oregelbunden andning observerades vid alla doser och var reversibla inom 30-45 min vid de två lägre doserna, (100 och 500 mg/m³). Inga histopatologiska förändringar rapporterades vid dessa lägre exponeringar (30).

Samma grupp genomförde också en 2-årsstudie med CD-1 råttor (helkroppsexponering, 120 per kön och dosnivå) exponerade för 0, 40, eller 400 mg NMP/m³ i 6 timmar/dag, 5 dagar i veckan, i form av ånga. Hematologiska, blod- och urinkemiska och histopatologiska analyser genomfördes efter 1, 3, 6, 12, 18 och 24 månader. Efter 18 månader uppvisade hanrättor exponerade för 400 mg/m³ högre hematokritvärde och högre serumnivåer av alkalisk fosfat jämfört med kontrollgruppen. Denna skillnad observerades inte efter 24 månaders exponering. Däremot sågs en något minskad kroppsvikt (6%) hos hanrättorna. Vid 400 mg/m³ producerade hanrättor större urinvolym och urinen var mörkt gul hos både hon- och hanrättor (30).

BASF genomförde ett antal inhalationsstudier på 1990-talet som citerats i IPCS- och SCOEL-rapporterna om NMP (22, 48). Då rapporterna från BASF inte är fritt tillgängliga baseras nedanstående bedömning på vad IPCS och SCOEL sammanfattat. Hon- och hanrättor (endast exponering av huvud, 10 per kön och dosnivå) exponerades för 10-10 000 mg NMP/m³ i form av aerosol 6 tim/dag, 5 dagar i veckan i 2, 4 eller 13 veckor. 13-veckorsstudien från 1994 återfinns som en industrirapport i ECHAs databas och redovisas här. Resultaten och slutsatserna är svårbedömda då de är ofullständigt redovisade. Wistar rättor exponerades för 0, 500, 1000 eller 3000 mg/m³ med samma exponeringsschema som ovan. Exponering för 3000 mg/m³ orsakade irritation i luftvägar och lunga, minskad testikelvikt (15%) associerat med histopatologiska förändringar, milda systemtoxiska effekter bestående av minskad kroppsvikt (10%, hanar, dag 33), mild levertoxicitet och förändringar av hematologiska parametrar. Vid exponering för 1000 mg/m³ observera-

des en övergående viktnedgång samt irritation i näsgångarna. NOAEL sattes till 500 mg/m³ för både han och honråttor. Ytterligare studier med helkroppsexponering av råttor för 1000 mg NMP/m³ i form av aerosol (samma exponeringsschema som ovan) med små (~ <4 µm) eller stora (~ >5 µm) droppar och med olika luftfuktighet (10-70% RH) visade att de toxiska effekterna förstärktes med större droppar och högre luftfuktighet. Detta observerades som högre mortalitet och allvarligare organskador på t.ex. mjälte, lunga och benmärg (22, 48).

I likhet med inhalationsstudierna har ett flertal studier gjorts med oral exponering men SCOEL (48) drar slutsatsen att endast en gavagestudie på råttor av BASF och tre dietstudier på råttor och möss av Malek, Malley och kollegor (34, 35, 36) rapporterar tillräckligt med detaljer om metodik och resultat för att användas som grund i riskbedömning. De övriga studierna är opublicerade industrirapporter som inte är allmänt tillgängliga.

I en 28-dagarsstudie på råttor (10 per kön) utförd av BASF 1978 administrerades via magsond 0, 257, 514, 1028 eller 2060 mg NMP/kg kroppsvikt/dag, 5 dagar i veckan i 4 veckor. Dosrelaterade förändringar inkluderande diarréer, rastlöshet, ruggig päls, minskad kroppsviktsökning och ökad relativ vikt av lever och njure observerades. Hanråttor exponerade för 2060 mg/kg kroppsvikt/dag uppvisade minskad relativ och absolut vikt av testiklar associerat med histopatologiska förändringar. NOAEL (effekt på testiklar) sattes till 514 mg/kg kroppsvikt/dag (22).

Studierna med oral exponering av råttor (CrI:CD (SD)BR) för NMP genom dieten utfördes av NMP Producers Group (34, 35, 36) och inkluderade dosnivåer upp till 30 000 mg/kg foder i 28 dagar, 18 000 mg/kg foder i 90 dagar och 15 000 mg/kg foder i 2 år. Resultaten visade en lugnande effekt av NMP och en konsekvent minskad kroppsviktsökning vid de högre dosnivåerna tillsammans med lägre konsumtion av föda. I 2-årsstudien uppvisade hanråttor i högdosgruppen signifikant ökad frekvens av svår progressiv nefropati (19%) åtföljt av ökad mortalitet (8%). Hanråttor i högdosgruppen visade dessutom ökad förekomst av polyarterit i blindtarmen, de mesenteriska lymfknutorna, och testis. Slutsatsen var att njuren var målorganet i hanråttor även om testikulär degenerering och atrofi var en återkommande observation i högdosgruppen. Honråttor i högdosgruppen uppvisade minskade nivåer av lymfocyter i de mesenteriska lymfknutorna. Dosberoende men statistiskt icke signifikanta effekter observerades även i de lägre dosgrupperna.

- NOAEL i 28-dagarsstudien sattes till 6000 mg/kg (429 mg NMP/kg kroppsvikt och dag) för hanar och 18 000 mg/kg (1548 mg NMP/kg kroppsvikt och dag) för honor med viktnedgång och effekter på klinisk-kemiska parameterar som end-points (34).
- NOAEL i 90-dagarsstudien sattes till 3000 mg/kg (169 och 217 mg NMP/kg kroppsvikt och dag, för hanar respektive honor) med viktnedgång och neurologiska förändringar som end-points (35).
- NOAEL i 2-årsstudien sattes till 5000 mg/kg (207 och 283 mg NMP/kg kroppsvikt och dag) för hanar respektive honor med nefropati respektive minskade nivåer av lymfocyter som end-points (36).

Studierna utförda på B6C3F1 möss under 28 dagar, 90 dagar och 18 månader uppvisade mindre tydliga effekter på minskad kroppsviktökning och konsumtion av föda jämfört med de som observerades hos råttor. Hos han- och honmöss i dosgruppen med 7500 mg NMP/kg foder i 90 dagar eller 18 månader samt hos hanmöss exponerade för 1200 mg/kg i 18 månader observerades centrilobulär hypertrofi och ökad levervikt. Histopatologiska förändringar i njure observerades hos möss exponerade för ≥ 7500 mg/kg i 28 dagar.

- NOAEL i 28-dagarsstudien sattes till 2500 mg/kg (720 mg NMP/kg kroppsvikt och dag) för hanar och 7500 mg/kg (2970 mg NMP/kg kroppsvikt och dag) för honor med patologiska förändringar i njurtubuli som end-point (34).
- NOAEL i 90-dagarsstudien sattes till 1000 mg/kg (277 mg NMP/kg kroppsvikt och dag) med ökad levervikt som end-point (35).
- NOAEL i 18-månadersstudien sattes till 600 mg/kg (89 mg NMP/kg kroppsvikt och dag) för hanar och 1200 mg/kg (115 mg NMP/kg kroppsvikt och dag) för honor med ökad levervikt och hypertrofi av leverceller som end-points (36).

Becci och medarbetare utförde 1983 en subkronisk exponeringsstudie på beaglehundar (8). Djuren exponerades genom dieten för 0, 25, 79, eller 250 mg NMP/kg kroppsvikt och dag i 13 veckor. Resultaten visade inga statistiskt signifikant dosberoende effekter som bedömdes vara toxikologiskt relevanta.

Exponering för 0,01, 0,1, 1,0 eller 5,0% (vol/vol) vilket motsvarar 0,001, 0,01, 0,1 och 0,5 mol/l NMP i mediet i 4 eller 24 timmar ledde till kraftiga effekter på oxidativ och icke-oxidativ glukosmetabolism i råttmuskelcellinjen L6. Exponering ledde till dosberoende hämning av bildandet av ATP och mjölksyra parallellt med stimulering av bildandet av reaktiva syreintermediärer och syreförbrukning (60).

Campbell och medarbetare undersökte toxiciteten av NMP och de två metabolerna MSI och 2-pyrrolidon samt den slutgiltiga oxidationsprodukten succinimid. Detta gjordes med hjälp av en Microtox-assay vilken är baserad på den metabola kapaciteten hos den marina mikroorganismen *Vibrio fischeri*, vilken mäts efter exponering. Författarna sammanfattade att MSI var den mest toxiska substansen av de testade med ett EC_{50} på 1,2 g/l (0,012 mol/l) (11).

Genotoxicitet

Ett flertal *in vitro*-studier har utförts för att undersöka NMPs eventuella genotoxiska egenskaper. Försök i bakteriella system och med mammala cellinjer visar alla negativa resultat vad gäller mutagenicitet. Cytotoxiska effekter vid exponering av *Salmonella typhimurium* för höga doser NMP rapporterades av Wells och medarbetare (57). NMP har dock visats kunna inducera aneuploidi (ojämnt kromosomantal) i *Saccharomyces cerevisiae* vid höga doser (7,6-23 g/l, motsvarande 0,08-0,23 mol NMP/l) (37, 38, 59).

Två *in vivo*-studier utförda på NMRI möss och hamster exponerade oralt för doser av NMP upp till 3800 mg/kg kroppsvikt, visade inga mutagena effekter (mikrokärnor eller kromosomaberrationer) (16).

Carcinogenicitet

En 2-årig inhalationsstudie på CD-1 råttor exponerade för 0, 40, eller 400 mg/m³ NMP i 6 timmar/dag, 5 dagar i veckan, i form av ånga visade inga cancereffekter (30). Histopatologiska studier gjordes på njure, benmärg, lymfknotor, mjälte och lunga. En 2-årig studie på råttor [CrI:CD (SD)BR] exponerade för 0, 1600, 5000 och 15 000 mg NMP/kg foder (motsvarande 0, 66,4, 207 och 678 mg NMP/kg kroppsvikt/dag för hanar och 0, 87,8, 283 och 939 mg NMP/kg kroppsvikt/dag för honor) med histopatologiska studier (44 vävnader), visade inga dosberoende carcinogena effekter (36). En 2-årig studie på B6C3F1 möss exponerade för 0, 600, 1200 eller 7200 mg NMP/kg foder (motsvarande 8, 89, 173 och 1089 mg NMP/kg kroppsvikt/dag för hanar och 0, 115, 221 och 1399 mg NMP/kg kroppsvikt/dag för honor) med histopatologiska studier (44 vävnader), rapporterade signifikant ökad förekomst av hepatocellulära adenom och carcinom hos hanar i dosgruppen med 7200 mg NMP/kg foder (12 av 50 djur respektive 13 av 50, jämfört med 5 av 50 respektive 4 av 50 i kontrollgruppen) parallellt med ökat antal hepatocellulära foci. Samma effekt observerades hos honor i samma dosgrupp (7 av 50 djur respektive 3 av 50, jämfört med 2 av 50 respektive 0 av 50 i kontrollgruppen) men den ökningen ansågs inte vara över den historiska bakgrundsvariationen. Författarna föreslog att tumörerna inte uppstått genom en genotoxisk mekanism utan till följd av ökad cellproliferation i levern (36). Detta baserades bland annat på data om centrilobulär hypertrofi hos hanar i högdosgruppen.

Inga epidemiologiska studier avseende carcinogenicitet har hittats i litteraturen.

Reproduktionseffekter

Humaneffekter

En 23-årig laboratorietekniker blev genom jobbet exponerad för NMP under de 20 första veckorna av sin graviditet och speciellt vid ett tillfälle i graviditetsvecka 16 då hon spillde ut NMP. Under de 4 följande dagarna efter denna exponering upplevde hon en känsla av obehag, huvudvärk och illamående, och i vecka 25 observerades tecken på försenad fosterutveckling. Ett dödfött foster föddes i vecka 31. Det fanns ingen information om hur mycket NMP mamman exponerades för och även om det är ovanligt med missfall i det stadiet så fastslogs att det inte gick att fastställa om NMP var den orsakande faktorn (10, 52).

Djurdata

Reproduktionseffekter till följd av exponering för NMP har undersökts i ett antal studier med exponering genom inhalering, och oral eller dermal administrering. De flesta studier är gjorda på råttor och resultaten från studier funna i allmänt tillgängliga databaser (t.ex. PubMed) är sammanfattade tillsammans med satta NOAEL- och LOAEL-värden i tabell 2a, b och c.

Tabell 2a. Sammanfattning av reproduktionseffekter av NMP vid inhalationsexponering (helkroppsexponering) på djur.

Djurart/typ av studie	Expo. (mg/m ³)	Toxiska effekter		NOAEL, LOAEL (mg/m ³)	Ref.
		Foster/unge	Moder-/Faderdjur		
Subkroniska tester					
Hanråtta, 6 tim/d, 7 d/v, 90 d	618		Ingen påverkan på testiklar och sperma	Reproduktionstoxicitet: NOAEL = 618	19
Utvecklingstoxikologiska tester					
Råtta, 6 tim/d, d 6-15 av dräktigheten	100	Ingen effekt	Letargi och oregel- bunden andning under de 3 första d av expo.	Reproduktionstoxicitet: NOAEL = 360 Maternell toxicitet: LOAEL = 100	30
	360	Ingen effekt	Letargi och oregelbun- den andning under de 3 första d av expo.		
Råtta, 6 tim/d, d 7-20 av dräktigheten	622	Minskad kropps- vikt, kognitiva effekter	Ingen effekt	Reproduktionstoxicitet: LOAEL = 622 Maternell toxicitet: NOAEL = 622	21
Råtta, 6 tim/d, d 4-20 av dräktigheten	680	Ökad preimplan- tationsförlust, för- senad förbening, minskad fostervikt	Ingen effekt	Reproduktionstoxicitet: LOAEL = 680 Maternell toxicitet: NOAEL = 680	20
Råtta, 6 tim/d, d 6-20 av dräktigheten	125	Ingen effekt	Ingen effekt	Reproduktionstoxicitet: NOAEL = 250	45
	250	Ingen effekt	Minskad kroppsviktsökning	Maternell toxicitet: NOAEL = 125	
	500	Minskad fostervikt	Minskad kroppsviktsökning och foderkonsumtion		
Fertilitetstester					
Råtta, 6 tim/d, 7 d/v*	41	Ingen effekt	Ingen effekt	Reproduktionstoxicitet: NOAEL = 206	53
	206	Ingen effekt	Ingen effekt	LOAEL = 478	
	478	Minskad kropps- vikt (F ₁)	Minskad respons på oljud (P ₀)	Reproduktions- och maternell toxicitet: NOAEL = 206 LOAEL = 478	

Expo. = exponering, NOAEL = No observed adverse effect level, LOAEL = Lowest observed adverse effect level, d = dag/dagar, tim = timmar, v = vecka

*två-generationsstudie, F₁ = första generationen, P₀ = föräldragenerationen

Tabell 2b. Sammanfattning av reproduktionseffekter av NMP vid oral (gavage) och dermal exponering på djur.

Djurart/typ av studie	Expo. (mg/kg/d)	Toxiska effekter		NOAEL, LOAEL (mg/kg/d)	Ref.
		Foster	Moder-/Faderdjur		
Oral exponering					
Utvecklingstoxikologiska tester					
Råtta, d 6-20 av dräktigheten	125	Ingen effekt	Ingen effekt	Reproduktionstoxicitet: NOAEL = 125 LOAEL = 250 Maternell toxicitet: NOAEL = 250 LOAEL = 500	44
	250	Minskad fostervikt	Ingen effekt		
	500	Ökad resorption, minskad fostervikt, externa, invärtes och skelettala missbildningar	Minskad kroppsviktsökning och foderkonsumtion		
	750	Ökad resorption, minskad fostervikt och viabilitet, externa, invärtes och skelettala missbildningar	Minskad kroppsviktsökning och foderkonsumtion		
Fertilitetstester					
Råtta, 5 d/v, 10 v	100	Ingen effekt	Ingen effekt	Reproduktionstoxicitet: NOAEL = 100 LOAEL = 300 Paternell toxicitet: NOAEL = 300 LOAEL = 1000	50
	300	Minskad viabilitet	Ingen effekt		
	1000	-	Infertilitet (hanar)		
Råtta, 5 d/v, 9 v	150	Minskad överlevnad (3 v)	Minskad kroppsviktsökning	Reproduktionstoxicitet: LOAEL = 150 Maternell toxicitet: LOAEL = 150	51
	450	Minskad överlevnad (3 v)	Minskad fertilitet och kroppsviktsökning		
	1000	Minskad fosterviabilitet	Minskad fertilitet och kroppsviktsökning		
Dermal exponering					
Utvecklingstoxikologiska tester					
Råtta, d 6-15 av dräktigheten	500	Ingen effekt	Ingen effekt	Reproduktions- och maternell toxicitet; NOAEL = 500 LOAEL = 1100	9
	1100	Massiv resorption, minskad fosterviabilitet och fostervikt	Minskad kroppsviktsökning		
	2500	-	Letal (100%)		
Råtta, d 6-15 av dräktigheten	75	Ingen effekt	Ingen effekt	Reproduktions- och maternell toxicitet: NOAEL = 237 LOAEL = 750	9
	237	Ingen effekt	Ingen effekt		
	750	Ökad resorption, försenad förbening	Minskad kroppsviktsökning		

Expo. = exponering, NOAEL = No observed adverse effect level, LOAEL = Lowest observed adverse effect level, d = dag/dagar, v = vecka/veckor

Tabell 2c. Sammanfattning av reproduktionseffekter av NMP-metaboliter vid oral (gavage) exponering på djur.

Metabolit/ Djurart	Expo. (mg/kg/d)	Toxiska effekter		NOAEL, LOAEL (mg/kg/d)	Ref.
		Foster	Moderdjur		
<i>5-HNMP</i>					
Råtta, d 6-20 av dräktigheten	250, 500, 750, 1000	Ingen effekt	Ingen effekt	Reproduktionstoxicitet: NOAEL = 1000 Maternell toxicitet: NOAEL = 1000	46
<i>MSI</i>					
Råtta, d 6-20 av dräktigheten	500	Ingen effekt	Ingen effekt	Reproduktionstoxicitet: NOAEL = 500	46
	750	Försenad förbening, invärtes missbild- ningar	Minskad kroppsvikts- ökning och foderkon- sumtion	LOAEL = 750 Maternell toxicitet: NOAEL = 500;	
	1000	Minskad fostervikt, externa och invärtes missbildningar	Minskad kroppsvikts- ökning och foderkon- sumtion	LOAEL = 750	
	1250	Minskad fostervikt, ökad resorption, externa och invärtes missbildningar	Minskad kroppsvikts- ökning och foderkon- sumtion		
<i>2-HSMI</i>					
Råtta, d 6-20 av dräktigheten	250	Ingen effekt	Ingen effekt	Reproduktionstoxicitet: NOAEL = 1500	46
	500	Ingen effekt	Minskad kroppsvikts- ökning och foderkon- sumtion	Maternell toxicitet: NOAEL = 250	
	1000	Ingen effekt	Minskad kroppsvikts- ökning och foderkon- sumtion	LOAEL = 500	
	1500	Ingen effekt	Minskad kroppsvikts- ökning och foderkon- sumtion		

Expo. = exponering, NOAEL = No observed adverse effect level, LOAEL = Lowest observed adverse effect level, d = dag

Studierna med upprepad exponering utförda av Malley och medarbetare visade att exponering för höga nivåer av NMP (15 000 mg/kg foder) leder till minskad testikelvikt och histopatologiska förändringar, bland annat degenerering och atrofi (36). Toxikokinetiska studier i råttor med radioaktivt inmärkt NMP detekterade höga nivåer i bland annat testiklar (49, 55). I en fertilitetsstudie av Fries och medarbetare såg ingen effekt på morfologi av testiklar eller spermieantal hos Mol:Wist råttor exponerade för 618 mg/m³ NMP i 90 dagar (19). I en annan studie exponerades Imp:WIST hanrättor oralt för 0, 100, 300 eller 1000 mg NMP/kg kroppsvikt/dag i 10 veckor och parades sedan med oexponerade honor för att undersöka effekter på fertilitet och fosterutveckling. Resultaten visade att 1000 mg/kg/dag gjorde hanrättorna infertila. Histopatologiska studier visade allvarliga nekrotiska

förändringar på epitelcellerna i sädesledaren. Dosering med 300 mg/kg/dag påverkade inte fertiliteten hos hanrättorna men minskade viabiliteten hos avkomman (50).

NMP har visats passera placentan i dräktiga rättor med jämförbara nivåer i blod hos foster och moderdjur (43). NMP rapporterades inte orsaka reproduktionstoxiska effekter eller maternell toxicitet hos råttor (Charles River CD) vid inhalationsexponering för upp till 360 mg/m³, 6 tim/dag under dag 6-15 av dräktigheten (30). Mol:Wist rättor exponerade för 680 mg/m³ NMP ånga i 6 tim/dag under dag 4-20 av dräktigheten visade ökad preimplantationsförlust jämfört med kontrollgruppen. Hos fostren observerades försenad förbening av bl.a. kranie, halskotor och bröstben (20). Samma forskargrupp exponerade Mol:Wist rättor för NMP (622 mg/m³, 6 tim/dag, dag 7-20 av dräktigheten) och observerade kognitiva utvecklingseffekter hos avkomman, innefattande ökad latens i Morris labyrinttest och nedsatt operant betingning ("delayed spatial alternation") under avvänjningsperioden. Ingen maternell toxicitet observerades (21). CrI:CD (SD)BR rättor exponerade för upp till 478 mg NMP/m³ via inhalering visade inga effekter på antal dräktigheter, storlek eller viabilitet av kullarna. En något lägre fostervikt observerades i högdosgruppen jämfört med kontrollgruppen (upp till 12%) (53). I samma studie sågs en något nedsatt respons på oljud hos moderdjuren i högsta dosgruppen.

I en studie av Sitarek och medarbetare exponerades honor (Wistar-råttor) med gavage 5 dag/vecka för 0, 150, 450 eller 1000 mg NMP/kg kroppsvikt/dag, 2 veckor innan parning, under parningen, dräktighet och laktation (totalt ca 9 veckor). Honorna parades med oexponerade hanar och reproduktionstoxiska effekter studerades. Exponering för de två högsta doserna resulterade i signifikant lägre fertilitetsindex (procent dräktiga honor, 71,4 respektive 68,2 jämfört med 91,7% i kontrollgruppen). Exponering för alla doser av NMP medförde signifikant lägre viabilitetsindex (procent överlevande ungar efter 4 dagar, 86,4, 71,6 respektive 0 jämfört med 94% i kontrollgruppen), färre överlevande rättungar under de 3 första veckorna efter födsel (78,2, 43,4 och 0% jämfört med 96,1% i kontrollgruppen) samt lägre kroppsviktsökning under dag 0-20. Den minskade kroppsviktsökningen för moderdjuren uppvisade ett dos-responssamband med 87,7, 75,6 och 40,7% relativ kroppsviktsökning för de tre doserna jämfört med kontrollgruppen (51).

Saillenfait och medarbetare har genomfört tre studier där de undersökt utvecklingseffekterna av NMP och de tre metaboliterna 5-HNMP, MSI och 2-HMSI i Sprague-Dawley rättor exponerade genom inhalering (45) eller oral administrering (44, 46), se tabell 2a, b och c. I inhalationsstudien exponerades dräktiga honor (helkropp) för 0, 125, 250 eller 500 mg NMP/m³, 6 tim/dag under dag 6-20 av dräktigheten. Minskad fostervikt (5%) observerades vid 500 mg/m³ medan modern visade minskad kroppsviktsökning (23%, dag 6-13) som dessutom var associerad med minskad foderkonsumtion (8%, dag 6-21) vid samma men ej vid lägre dos. Studien med oral administrering (gavage, 0, 125, 250, 500 eller 750 mg NMP/kg kroppsvikt/dag under dag 6-20) visade en minskad kroppsviktsökning

(25 respektive 50%) och foderkonsumtion (8 respektive 15%) hos dräktiga råttor vid 500 och 750 mg/kg/dag (44). Effekter på fostret observerades vid dosen 250 mg/kg/dag och högre, och innefattade ökad resorption, minskad fostervikt, externa, invärtes och skelettala missbildningar. Exponering för upp till 1500 mg/kg och dag under dag 6-20 av dräktigheten med de tre NMP metaboliterna visade att 5-HNMP varken är toxisk för foster eller moderdjur och 2-HSMI endast för moderdjuren (minskad kroppsviktökning och foderkonsumtion) vid de testade doserna (46). Metaboliten MSI ledde till dosberoende ökning av försenad förbening, externa och invärtes missbildningar samt ökad resorption vid dosen 750 mg/kg/dag och högre. Maternella effekter uppstod vid samma dos och innefattade minskad kroppsviktökning och foderkonsumtion. Författarna sammanfattade att ingen av de tre metaboliterna var mer potent som teratogen jämfört med NMP.

En dermal exponeringsstudie utförd av Becci och medarbetare på 1980-talet observerade ökad fosterresorption vid dosen 750 NMP mg/kg kroppsvikt/dag (exponerade under dag 6-15) hos dräktiga Sprague-Dawley råttor. Samma dos ledde till minskad kroppsviktökning hos moderdjuren (9).

Flick och kollegor studerade NMP och dess tre metaboliter (5-HNMP, MSI och 2-HSMI) reproduktionstoxiska egenskaper med ett *in vitro* kultur-system bestående av hela råttembryon. Embryon exponerades *in vitro* för upp till 0,06% (vol/vol), motsvarande 0,006 mol/l, NMP i mediet och upp till 0,44% (vol/vol) av 5-HNMP, MSI eller 2-HSMI under dag 9,5-11,5 av dräktigheten. Resultaten visade att exponering för NMP ($\geq 0,03\%/0,003$ mol/l) och 5-HNMP ($\geq 0,10\%$) orsakade fosterskador innefattande abnormiteter av kraniet, onormal utveckling av den andra visceral bågen samt utebliven stängning av "anterior neuropore". Baserat på detta så konkluderade författarna att NMP och 5-HNMP kan klassas som svagt teratogena och att 2-HSMI och MSI inte har några teratogena egenskaper (18).

Poet och medarbetare använde sig av PBPK- och benchmarkdos-modellering för att beräkna "point of departure" (POD) i form av ytan under blodkoncentrationskurvan (AUC) för NMP i blod (41). Beräkningarna baserades främst på två experimentella inhalationsstudier på råttor (45, 53). Den kritiska effekten bedömdes vara nedsatt vikt hos foster och nyfödda. POD-värdet beräknades motsvara inhalationsexponering för 1977,6 mg/m³ (8 tim/dag, 5 dagar/vecka) (41). Det bör påpekas att man i denna ekvivalensberäkning gjort det tveksamma antagandet att råttor och människor är lika känsliga för NMP vid samma inre dos, dvs. att enbart toxikokinetiken skiljer sig åt. Det kan noteras att Sallenfait *et al.* (45) observerat nedsatt fostervikt hos råttor vid 500 mg/m³ (NOAEL 250 mg/m³).

Ytterligare ett antal studier som undersökt reproduktionstoxiska effekter av NMP på djur har utförts av två företag som också producerar NMP; BASF och GAF. Eftersom dessa rapporter är svåra att tillgå är detta stycke baserat på uppgifter och resultat som redovisas som industrirapporter i ECHAs databas för NMP. Resultaten och slutsatserna är svårbedömda då de är ofullständigt redovisade.

BASF studerade 1993 reproduktionseffekter av NMP hos kanin och inkluderade en inhalationsstudie och en dermal exponeringsstudie. I inhalationsstudien exponerades (nos/huvud) dräktiga kaniner för upp till 1000 mg/m³ NMP (mix av

ånga/aerosol) 6 tim/dag under dag 7-19 efter insemination. Högsta dosen uppvisade ingen maternell toxicitet eller effekter på fertilitet men ökad förekomst av skelettala avvikelser (extra 13:e revben) hos foster. NOAEL sattes till 500 mg/m³ för fostertoxicitet och 1000 mg/m³ för maternell toxicitet. Studien med dermal applicering av dräktiga kaniner med upp 1000 mg NMP/kg kroppsvikt/dag som en 40% vattenlösning (6 tim/dag under dag 7-19 efter insemination) uppvisade inga toxiska effekter på kaninhonorna. Teratogena effekter observerades endast vid 1000 mg/kg kroppsvikt/dag och inkluderade också i denna studie ökad förekomst av ett 13:e revben. NOAEL sattes till 300 mg/kg kroppsvikt och dag för fostertoxicitet och 1000 mg/kg kroppsvikt och dag för maternell toxicitet.

GAF utförde 1991 studier med peroral dosering på dräktiga kaniner för 0, 55, 175 eller 540 mg/kg kroppsvikt och dag under dag 6-18 efter insemination. Dosering med 175 och 540 mg/kg/dag orsakade minskad kroppsviktsökning hos modern. Teratogena effekter observerades endast vid den högsta dosen och inkluderade post-implantationsförlust, förändrad fostermorfologi och ökad förekomst av kardiovaskulära och kraniala missbildningar. NOAEL för fostertoxicitet sattes till 175 mg/kg kroppsvikt/dag och 55 mg/kg kroppsvikt och dag för maternell toxicitet.

Dos-effekt-/dos-responssamband

Den akuta toxiciteten av NMP är relativt låg, se tabell 1. Dos-reponssamband för toxiska effekter efter inhalationsexponering på människa finns sammanfattade i tabell 3, och efter inhalationsexponering och oral exponering på djur i tabell 4 respektive 5.

Studier med försökspersoner anger att NMP är svagt eller icke irriterande vid inhalationsexponering (upp till 160 mg/m³) (54, 65). Studier av yrkesexponering anger att NMP kan orsaka mer eller mindre kraftig irritation, speciellt vid exponering med höga doser av NMP i form av ånga (340 mg/m³) (5, 7) eller vid hudexponering (25, 31). Hudbesvären hos yrkesarbetande uppkom efter 2 eller fler dagars exponering, medan försökspersonerna exponerades under en dag (65) eller hade 2 veckors uppehåll mellan dagliga exponeringar (54). I dessa studier var försökspersonerna uteslutande män, medan de yrkesarbetande grupper som studerats delvis bestod av kvinnor. Ytterligare en faktor av tänkbar betydelse är att en fuktig arbetsmiljö alternativt okluderande miljö bidragit till irritativt kontakteksem. Det är möjligt att dessa förhållanden anger att kammarförsöken inte varit relevanta för gränsvärdessättning.

Inga studier som rapporterar att NMP orsakar sensibilisering har påträffats i litteraturen.

Inhalationsstudier på råttor visar att exponering för 100 mg NMP/m³ resulterar i kortvarig letargi och oregelbunden andning. Exponering av råttor vid samma nivå 6 timmar/dag, dag 6-15 av dräktigheten gav ingen effekt på fostren (30). Minskad kroppsvikt på nyfödda djur observeras i en två-generationsstudie på råttor vid exponering för 478 mg NMP/m³. Dosen inducerade maternell toxicitet i form av minskad respons på oljud (53). Hos avkomman till dräktiga råttor som exponerats

för 622 mg NMP/m³, dag 7-20 av dräktigheten, observerades minskad kroppsvikt och effekter på kognitiva funktioner. Ingen maternell toxicitet noterades vid denna dos (21).

Vid oral exponering av råttor observerades minskad överlevnadsfrekvens 3 veckor efter födsel parallellt med minskad kroppsviktsökning (12%) för modern vid 150 mg NMP/kg kroppsvikt/dag (51). Exponering av råttor för 250 mg NMP/kg kroppsvikt/dag, dag 6-20 av dräktigheten resulterade i minskad fostervikt. Vid dosen 500 mg NMP/kg kroppsvikt/dag, sågs även ökat antal resorptioner och skelettala, externa och invärtes missbildningar (44). Vid den högre dosen noterades maternell toxicitet i form av minskad kroppsviktsökning (25%) och foderkonsumtion (8%).

Författarna av två studier med oral exponering av råttor och mus för NMP kommenterar att hanarna verkar ha en högre känslighet för NMP jämfört med honorna. I bägge studierna relaterades detta till möjliga könsskillnader i metabolismen av NMP (34, 36).

Slutsatser

Data saknas för att fastställa kritisk effekt för NMP vid yrkesmässig exponering. Baserat på djurförsök är den kritiska effekten för NMP övergående CNS-påverkan (ojämn andning, dåsighet). Detta sågs vid inhalation av 100 mg NMP/m³.

Vid yrkesmässig hudexponering för NMP i vätskeform har irritativt kontakteksem rapporterats.

NMP är reproduktionstoxiskt på djur. Minskad överlevnad av råttungar observerades vid en oral dos på 150 mg NMP/kg kroppsvikt och dag. Vid inhalationsexponering sågs minskad kroppsvikt på avkomman vid 478 mg/m³ i samband med viss maternell påverkan. Vid något högre exponeringsnivåer har missbildningar och kognitiva effekter observerats.

NMP absorberas effektivt både via luftvägar och hud (även i ångform) och hudupptaget kan vara betydande.

Tabell 3. Dos-effekt-/dos-responssamband hos människa vid inhalationsexponering för NMP.

Exponerings-situation	8-h TWA, mg/m ³ (variationsvidd)	Antal personer	Effekt	Ref.
Yrkesexponering, tillverkning av mikroelektroniska komponenter där varm (80 °C) NMP används i vissa processer	< 0,12	6	Ingen rapporterad påverkan.	7
	(2,9-6,2)	5	Obehag till följd av illaluktande. Kronisk huvudvärk efter full arbetsdag.	
	66 (62-70)	4	Obehag och irriterande för ögon efter 30 sekunders exponering.	
	280 (200-340)	3	Omedelbart outhärdligt.	
Exponeringskammare, 8 timmar	10, 25, 50	6	Ingen påverkan på ögon, näsa eller luftvägarna vid någon av exponeringsnivåerna.	63
Yrkesexponering, flasktappning av limprodukt	1,8 (0,9-2,8)	4	Ingen påverkan på ögon, näsa eller luftvägarna.	5
Yrkesexponering, rengöring av kärl med hjälp av NMP	8,5 (3,4-15,5; max 85 i 5 minuter)	3	En arbetare med korttidsexponering för 85 mg/m ³ rapporterade irritation av övre luftvägar och ögon, samt huvudvärk.	5
Exponeringskammare, 8 timmar med eller utan fysisk aktivitet	10, 40, 80, 72*	16	Inga kemosensoriska effekter. Något obehaglig doft vid de två högre doserna.	54
Yrkesexponering, rengöring av komponenter (5 dagar)	(0,6-1,0)	14	Ingen påverkan på kliniska, motoriska eller kognitiva parametrar.	39

8-h TWA = 8-timmars tidsvägt medelvärde

*Grundexponering 25 mg/m³ + 4 x 160 mg/m³ i 15 minuter.

Tabell 4. Dos-effekt-/dos-responssamband hos djur vid inhalationsexponering för NMP.

Exponering (mg/m ³)	Djur	Exponerings- tid	Antal djur	Effekt	Ref.
100, 500, 1000	Råtta	6 tim/dag, 5 dagar/v, 4 v	15/kön/ grupp	Kortvarig letargi och oregelbunden andning, inga histopatologiska fynd vid de två lägsta exponerings-nivåerna. Dödsfall, letargi, oregelbunden andning, histo-patologiska fynd visande hypoplasi i benmärg, atrofi och nekros i lymforgan vid den högsta dosen.	30
40, 400	Råtta	6 tim/dag, 5 dag/v, 2 år	120/kön/ grupp	Vid 400 mg/m ³ observerades något minskad kroppsvikt (6%) hos hanråttor, mörkfärgad urin och större urinvolym hos bägge könen, men ingen effekt på njurarna.	30
100, 360	Råtta	6 tim/dag, dag 6-15 av dräktigheten	25 honor/ grupp	Ingen effekt på fostret vid någon av exponeringsnivåerna. Letargi och oregelbunden andning hos moderdjuren under dag 1-3 vid bägge exponerings-nivåerna.	30
618	Råtta	6 tim/dag, 7 dagar/v, 90 dagar	12 hanar	Ingen påverkan på testiklar och sperma.	19
622	Råtta	6 tim/dag, dag 7-20 av dräktigheten	18 honor	Kognitiva utvecklingseffekter på avkomman, ingen maternell toxicitet.	21
680	Råtta	6 tim/dag, dag 4-20 av dräktigheten	28 honor	Ökad preimplantationsförlust, försenad förbening, minskad fostervikt, ingen maternell toxicitet.	20
41, 206, 478	Råtta	6 tim/dag, 7 dagar/v, 14 v*	10 hanar, 20 honor/ grupp	Minskad kroppsvikt upp till avvänjning (F ₁) och minskad respons på oljud (P ₀) observerades vid högsta dosen 478 mg/m ³ .	53
125 250	Råtta	6 tim/dag, dag 6-20 av dräktigheten	20 honor 20 honor	Ingen effekt på foster eller moderdjuren. Ingen effekt på foster, minskad kroppsvikts-ökning hos moderdjuren.	45
500			25 honor	Minskad fostervikt, minskad kroppsvikts-ökning och foderkonsumtion hos moderdjuren.	

tim = timmar, v = vecka/veckor

*två-generationsstudie

Tabell 5. Dos-effekt-/dos-responssamband hos djur vid oral (via gavage eller födan) exponering för NMP.

Exponering, hanar/honor (mg/kg kropps-vikt/dag)	Djurart	Expo-neringstid	Antal djur	Effekt	Ref.
25, 79, 250	Beagle hund	90 dagar	6/kön/grupp	Ingen påverkan vid någon av exponeringsnivåerna.	8
149/161	Råtta	28 dagar	5/kön/grupp	Ingen påverkan.	34
429/493			5/kön/grupp	Ingen påverkan.	
1234/1548			5/kön/grupp	Ingen påverkan på honor, minskad kropps-vikt och påverkade klin-kemiska parametrar på hanar.	
2019/2268			5/kön/grupp	Minskad kropps-vikt och påverkade klin-kemiska parametrar och benmärg hos bägge könen. Testikulär degenerering.	
130/180	Mus	28 dagar	5/kön/grupp	Ingen påverkan.	34
720/920			5/kön/grupp	Ingen påverkan.	
2130/2970			5/kön/grupp	Ingen påverkan på honor, påverkan på njure hos hanar.	
2670/4060			5/kön/grupp	Njurpåverkan hos bägge könen.	
169/217, 433/565, 1057/1344	Råtta	90 dagar	20-26/kön/grupp	Vid de två högre dosnivåerna minskad kropps-viktsökning hos bägge könen och neurologisk påverkan på hanar.	35
277	Mus	90 dagar	10/kön/grupp	Ingen påverkan.	35
619			10/kön/grupp	Ingen påverkan på honor, ökad levervikt hos hanar.	
1931			10/kön/grupp	Ökad levervikt samt hypertrofi hos bägge könen.	
66,4/87,8, 207/283, 678/939	Råtta	2 år	62/kön/grupp	Vid högsta dosnivån minskad kropps-viktsökning hos bägge könen och nefropati hos hanar.	36
89/115	Mus	18 månader	50/kön/grupp	Ingen påverkan.	36
173/221			50/kön/grupp	Ingen påverkan på honor, ökad levervikt hos hanar.	
1089/1399			50/kön/grupp	Ökad levervikt samt hypertrofi hos bägge könen.	

Tabell 5. Fortsättning.

Exponering, hanar/honor (mg/kg kropps- vikt/dag)	Djurart	Expo- neringstid	Antal djur	Effekt	Ref.
125	Råtta	Dag 6-20 av dräktigheten	22 honor	Ingen påverkan.	44
250			24 honor	Minskad fostervikt, ingen påverkan på moderdjuret.	
500			25 honor	Fostermisbildningar, minskad kropps viktsökning hos moderdjuret.	
750			25 honor	Minskad fosterviabilitet och missbildningar, minskad kropps viktsökning hos moderdjuret.	
100	Råtta	5 dag/vecka, 10 veckor +1 vecka under parning	24 hanar	Ingen påverkan.	50
300			23 hanar	Minskad fosterviabilitet, ingen påverkan på faderdjuret.	
1000			22 hanar	Infertilitet.	
150	Råtta	5 dag/vecka, 9 veckor (före, under och efter dräktighet)	26 honor	Minskad överlevnad hos avkomman (3 veckor postnalt), och minskad kropps viktsökning hos moderdjuret.	51
450			28 honor	Minskad överlevnad hos avkomman (3 veckor postnalt), och minskad fertilitet och kropps viktsökning hos moderdjuret.	
1000			22 honor	Minskad fosterviabilitet och minskad fertilitet och kropps viktsökning hos moderdjuret.	

Potentiella intressekonflikter

Gunnar Johanson (ledamot) har anmält att han medverkat i SCOELs värdering av N-metyl-2-pyrrolidon och konsensusbeslut om rekommenderat hygieniskt gränsvärde för EU.

Referenser

1. Akrill P, Cocker J, Dixon S. Dermal exposure to aqueous solutions of N-methyl pyrrolidone. *Toxicol Lett* 2002;134:265-269.
2. Ansell JM, Fowler JA. The acute oral toxicity and primary ocular and dermal irritation of selected N-alkyl-2-pyrrolidones. *Food Chem Toxicol* 1988;26:475-479.
3. Anundi H, Langworth S, Johanson G, Lind ML, Åkesson B, Friis L, Itkes N, Söderman E, Jonsson BA, Edling C. Air and biological monitoring of solvent exposure during graffiti removal. *Int Arch Occup Environ Health* 2000;73:561-569.
4. Anundi H, Lind ML, Friis L, Itkes N, Langworth S, Edling C. High exposures to organic solvents among graffiti removers. *Int Arch Occup Environ Health* 1993;65:247-251.

5. Bader M, Rosenberger W, Rebe T, Keener SA, Brock TH, Hemmerling HJ, Wrbitzky R. Ambient monitoring and biomonitoring of workers exposed to N-methyl-2-pyrrolidone in an industrial facility. *Int Arch Occup Environ Health* 2006;79:357-364.
6. Bader M, Wrbitzky R, Blaszkewicz M, Schaper M, van Thriel C. Human volunteer study on the inhalational and dermal absorption of N-methyl-2-pyrrolidone (NMP) from the vapour phase. *Arch Toxicol* 2008;82:13-20.
7. Beaulieu HJ, Schmerber R. M-Pyrol (NMP) Use in the microelectronics industry. *Appl Occup Environ Hyg* 1991;6:874-880.
8. Becci PJ, Gephart LA, Koschier FJ, Johnson WD, Burnette LW. Subchronic feeding study in beagle dogs of N-methylpyrrolidone. *J Appl Toxicol* 1983;3:83-86.
9. Becci PJ, Knickerbocker MJ, Reagan EL, Parent RA, Burnette LW. Teratogenicity study of N-methylpyrrolidone after dermal application to Sprague-Dawley rats. *Fundam Appl Toxicol* 1982;2:73-76.
10. Bower DB. Stillbirth after occupational exposure to N-methyl-2 pyrrolidone. *J Occup Environ Med* 1997;39:393-394.
11. Campbell HL, Striebig BA. Evaluation of N-methylpyrrolidone and its oxidative products toxicity utilizing the microtox assay. *Environ Sci Technol* 1999;33:1926-1930.
12. Carnerup MA, Saillenfait AM, Jönsson BA. Concentrations of N-methyl-2-pyrrolidone (NMP) and its metabolites in plasma and urine following oral administration of NMP to rats. *Food Chem Toxicol* 2005;43:1441-1447.
13. Carnerup MA, Spanne M, Jönsson BA. Levels of N-methyl-2-pyrrolidone (NMP) and its metabolites in plasma and urine from volunteers after experimental exposure to NMP in dry and humid air. *Toxicol Lett* 2006;162:139-145.
14. Carnerup MA, Åkesson B, Jönsson BA. Determination of 5-hydroxy-N-methyl-2-pyrrolidone and 2-hydroxy-N-methylsuccinimide in human plasma and urine using liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 2001;761:107-113.
15. Dick IP, Bounds SVJ, Parod RJ, Banton MI, Griffiths JC. In vitro dermal absorption of N-methyl-2-pyrrolidone (NMP) through human and rat skin. *Society of Toxicology 40th Annual Meeting San Francisco, USA* 2001.
16. Engelhardt G, Fleig H. 1-Methyl-2-pyrrolidinone (NMP) does not induce structural and numerical chromosomal aberrations in vivo. *Mutat Res* 1993;298:149-155.
17. EPA. *Science assessment for N-methylpyrrolidone*. United States Environmental Protection Agency, Washington, D.C. 20460, 2006: 25 pp.
18. Flick B, Talsness CE, Jackh R, Buesen R, Klug S. Embryotoxic potential of N-methylpyrrolidone (NMP) and three of its metabolites using the rat whole embryo culture system. *Toxicol Appl Pharmacol* 2009;237:154-167.
19. Fries AS, Hass U, Jakobsen BM, Jølnes JE, Lund SP, Simonsen J. *Toxic effects of N-methylpyrrolidone on foetal development, the central nervous system, testes and semen in rats*. Arbejdsmiljøfondet 1992;Report 790037. Cited in IPCS (22).
20. Hass U, Jakobsen BM, Lund SP. Developmental toxicity of inhaled N-methylpyrrolidone in the rat. *Pharmacol Toxicol* 1995;76:406-409.
21. Hass U, Lund SP, Elsner J. Effects of prenatal exposure to N-methylpyrrolidone on postnatal development and behavior in rats. *Neurotoxicol Teratol* 1994;16:241-249.
22. IPCS. *Concise International Chemical Assessment Document No. 35. N-methyl-2-pyrrolidone*. Inter-Organization Program for the Sound Management of Chemicals (IOMC), World Health Organization, Geneva, 2001.
23. Johanson G, Rauma M. *Basis for skin notation. Part 1. Dermal penetration data for substances on the Swedish OEL list*. Arbete och Hälsa 2008;42(2). Göteborgs Universitet.
24. Jouyban A, Fakhree MA, Shayanfar A. Review of pharmaceutical applications of N-methyl-2-pyrrolidone. *J Pharm Pharm Sci* 2010;13:524-535.

25. Jungbauer FH, Coenraads PJ, Kardaun SH. Toxic hygroscopic contact reaction to N-methyl-2-pyrrolidone. *Contact Dermatitis* 2001;45:303-304.
26. Jönsson BA, Åkesson B. Human experimental exposure to N-methyl-2-pyrrolidone (NMP): toxicokinetics of NMP, 5-hydroxy- N-methyl-2-pyrrolidone, N-methylsuccinimide and 2-hydroxy-N-methylsuccinimide (2-HMSI), and biological monitoring using 2-HMSI as a biomarker. *Int Arch Occup Environ Health* 2003;76:267-274.
27. Keener SA, Wrbitzky R, Bader M. Human volunteer study on the influence of exposure duration and dilution of dermally applied N-methyl-2-pyrrolidone (NMP) on the urinary elimination of NMP metabolites. *Int Arch Occup Environ Health* 2007;80:327-334.
28. Kemikalieinspektionen (oktober 2013): http://www.kemi.se/Documents/Forfattningar/Reach/Amnen_pa_kandidatförteckningen_konsoliderad.pdf
29. Langworth S, Anundi H, Friis L, Johanson G, Lind ML, Söderman E, Åkesson BA. Acute health effects common during graffiti removal. *Int Arch Occup Environ Health* 2001;74:213-218.
30. Lee KP, Chromey NC, Culik R, Barnes JR, Schneider PW. Toxicity of N-methyl-2-pyrrolidone (NMP): teratogenic, subchronic, and two-year inhalation studies. *Fundam Appl Toxicol* 1987;9:222-235.
31. Leira HL, Tiltnes A, Svendsen K, Vetlesen L. Irritant cutaneous reactions to N-methyl-2-pyrrolidone (NMP). *Contact Dermatitis* 1992;27:148-150.
32. Ligocka D, Lison D, Haufroid V. Contribution of CYP2E1 to N-methyl-2-pyrrolidone metabolism. *Arch Toxicol* 2003;77:261-266.
33. Lundberg P (red). Svenska Kriteriegruppen för Hygieniska Gränsvärden. N-Metyl-2-pyrrolidon. *Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden 8. Arbeta och Hälsa* 1987;38:196-200. Arbetsmiljöinstitutet, Solna.
34. Malek DE, Malley LA, Slone TW, Elliott GS, Kennedy GL, Mellert W, Deckardt K, Gemhardt C, Hildebrand B, Murphy SR, Bower DB, Wright GA. Repeated dose toxicity study (28 days) in rats and mice with N-methylpyrrolidone (NMP). *Drug Chem Toxicol* 1997;20:63-77.
35. Malley LA, Kennedy GL, Elliott GS, Slone TW, Mellert W, Deckardt K, Gemhardt C, Hildebrand B, Parod RJ, McCarthy TJ, Griffiths JC. 90-day subchronic toxicity study in rats and mice fed N-methylpyrrolidone (NMP) including neurotoxicity evaluation in rats. *Drug Chem Toxicol* 1999;22:455-480.
36. Malley LA, Kennedy GL, Elliott GS, Slone TW, Mellert W, Deckardt K, Kuttler K, Hildebrand B, Banton MI, Parod RJ, Griffiths JC. Chronic toxicity and oncogenicity of N-methylpyrrolidone (NMP) in rats and mice by dietary administration. *Drug Chem Toxicol* 2001;24:315-338.
37. Mayer VW, Goin CJ. Investigations of aneuploidy-inducing chemical combinations in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutat Res* 1988;201:413-421.
38. Mayer VW, Goin CJ, Taylor-Mayer RE. Aneuploidy induction in *Saccharomyces cerevisiae* by two solvent compounds, 1-methyl-2-pyrrolidinone and 2-pyrrolidinone. *Environ Mol Mutagen* 1988;11:31-40.
39. Nishimura S, Yasui H, Miyauchi H, Kikuchi Y, Kondo N, Takebayashi T, Tanaka S, Mikoshiba Y, Omae K, Nomiyama T. A cross-sectional observation of effect of exposure to N-methyl-2-pyrrolidone (NMP) on workers' health. *Ind Health* 2009;47:355-362.
40. Payan JP, Beydon D, Fabry JP, Boudry I, Cossec B, Ferrari E. Toxicokinetics and metabolism of N-[14C]methylpyrrolidone in male Sprague-Dawley rats. A saturable NMP elimination process. *Drug Metab Dispos* 2002;30:1418-1424.
41. Poet TS, Kirman CR, Bader M, van Thriel C, Gargas ML, Hinderliter PM. Quantitative risk analysis for N-methyl pyrrolidone using physiologically based pharmacokinetic and benchmark dose modeling. *Toxicol Sci* 2010;113:468-482.

42. Radhika G, Venkatesan R, Kathirolu S. N-methylpyrrolidone: Isolation and characterization of the compound from the marine sponge *Clathria frondifera* (class: Demospongiae). *Indian J Mar Sci* 2007;36:235-238.
43. Ravn-Jonsen A, Edelfors S, Hass U, Lund SP. The kinetics of N-methyl-2-pyrrolidone in pregnant rats and their foetuses compared with non-pregnant rats. *Toxicol Lett* 1992;Suppl 136:Abstract P5/P8.
44. Saillenfait AM, Gallissot F, Langonne I, Sabate JP. Developmental toxicity of N-methyl-2-pyrrolidone administered orally to rats. *Food Chem Toxicol* 2002;40:1705-1712.
45. Saillenfait AM, Gallissot F, Morel G. Developmental toxicity of N-methyl-2-pyrrolidone in rats following inhalation exposure. *Food Chem Toxicol* 2003;41:583-588.
46. Saillenfait AM, Sabate JP, Gallissot F. Comparative developmental toxicities of the three major metabolites of N-methyl-2-pyrrolidone after oral administration in rats. *J Appl Toxicol* 2007;27:571-581.
47. SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety), *Opinion on N-Methyl-2-pyrrolidone (NMP)*, 22 March 2001.
48. SCOEL (the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits). *Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for N-methyl-2-Pyrrolidone*. SCOEL/SUM/119, 2007.
49. Sitarek K, Kilanowicz A. Tissue distribution and excretion of N-methyl-2-pyrrolidone in male and female rats. *Int J Occup Med Environ Health* 2006;19:142-148.
50. Sitarek K, Stetkiewicz J. Assessment of reproductive toxicity and gonadotoxic potential of N-methyl-2-pyrrolidone in male rats. *Int J Occup Med Environ Health* 2008;21:73-80.
51. Sitarek K, Stetkiewicz J, Wasowicz W. Evaluation of reproductive disorders in female rats exposed to N-methyl-2-pyrrolidone. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2012;95:195-201.
52. Solomon GM, Morse EP, Garbo MJ, Milton DK. Stillbirth after occupational exposure to N-methyl-2-pyrrolidone. A case report and review of the literature. *J Occup Environ Med* 1996;38:705-713.
53. Solomon HM, Burgess BA, Kennedy GL, Jr., Staples RE. 1-Methyl-2-pyrrolidone (NMP): reproductive and developmental toxicity study by inhalation in the rat. *Drug Chem Toxicol* 1995;18:271-293.
54. van Thriel C, Blaszkewicz M, Schaper M, Juran SA, Kleinbeck S, Kiesswetter E, Wrbitzky R, Stache J, Golka K, Bader M. Chemosensory effects during acute exposure to N-methyl-2-pyrrolidone (NMP). *Toxicol Lett* 2007;175:44-56.
55. Wells DA, Digenis GA. Disposition and metabolism of double-labeled [3H and 14C] N-methyl-2-pyrrolidinone in the rat. *Drug Metab Dispos* 1988;16:243-249.
56. Wells DA, Hawi AA, Digenis GA. Isolation and identification of the major urinary metabolite of N-methylpyrrolidinone in the rat. *Drug Metab Dispos* 1992;20:124-126.
57. Wells DA, Thomas HF, Digenis GA. Mutagenicity and cytotoxicity of N-methyl-2-pyrrolidinone and 4-(methylamino)butanoic acid in the Salmonella/microsome assay. *J Appl Toxicol* 1988;8:135-139.
58. Xiaofei E, Wada Y, Nozaki J, Miyauchi H, Tanaka S, Seki Y, Koizumi A. A linear pharmacokinetic model predicts usefulness of N-methyl-2-pyrrolidone (NMP) in plasma or urine as a biomarker for biological monitoring for NMP exposure. *J Occup Health* 2000;42:321-327.
59. Zimmermann FK, Holzwarth UL, Scheel I, Resnick MA. Aprotic polar solvents that affect porcine brain tubulin aggregation in vitro induce aneuploidy in yeast cells growing at low temperatures. *Mutat Res* 1988;201:431-442.
60. Zimmermann S, Zarse K, Schulz TJ, Siems K, Muller-Kuhrt L, Birringer M, Ristow M. A cell-based high-throughput assay system reveals modulation of oxidative and nonoxidative

- glucose metabolism due to commonly used organic solvents. *Horm Metab Res* 2008;40:29-37.
61. Åkesson B. *The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals. 115. N-methyl-2-pyrrolidone (NMP).* Arbete och Hälsa 1994;40:1-23. Arbetsmiljöinstitutet, Solna.
 62. Åkesson B, Carnerup MA, Jönsson BA. Evaluation of exposure biomarkers from percutaneous absorption of N-methyl-2-pyrrolidone. *Scand J Work Environ Health* 2004;30:306-312.
 63. Åkesson B, Jönsson BA. Major metabolic pathway for N-methyl-2-pyrrolidone in humans. *Drug Metab Dispos* 1997;25:267-269.
 64. Åkesson B, Jönsson BA. Biological monitoring of N-methyl-2-pyrrolidone using 5-hydroxy-N-methyl-2-pyrrolidone in plasma and urine as the biomarker. *Scand J Work Environ Health* 2000;26:213-218.
 65. Åkesson B, Paulsson K. Experimental exposure of male volunteers to N-methyl-2-pyrrolidone (NMP): acute effects and pharmacokinetics of NMP in plasma and urine. *Occup Environ Med* 1997;54:236-240.

Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden

Kvarts

2012-12-31

Detta underlag bygger på ett dokument om kristallin kiseldioxid publicerat av WHO år 2000 (39) samt på en monografi om kvarts från IARC (The International Agency for Research on Cancer) (72). Vissa delar av underlaget baseras på en kunskapsöversikt utgiven av Arbetsmiljöverket 2011 (11). Det finns en mycket stor vetenskaplig litteratur kring kristallin kiseldioxid och dess hälsorisker. I detta dokument är litteraturen gällande cancer och kristallin kiseldioxid fokuserad på artiklar publicerade efter IARCs cancerklassificering 1997 samt på artiklar av speciellt intresse (t.ex. svenska studier).

Sökordet "silicosis" gav 7456 artiklar från PubMed (november 2011), där de tidigast publicerade studierna är från 1920-talet. I underlaget beskrivs de silikosstudier som nämns som kritiska studier i CICADs dokument från 2000 (39), samt ett antal därefter följande epidemiologiska studier. "Tridymite" som sökord på PubMed resulterade i 42 831 artiklar och "cristobalite" i 42 913 (november 2011), där merparten är materialstudier. Relevanta effektstudier har inkluderats.

Underlaget omfattar inte nanomaterial av kvarts.

Kemisk-fysikaliska data

Kvarts, CAS nr:	14808-60-7
Kristobalit, CAS nr:	14464-46-1
Tridymit, CAS nr:	15468-32-3
Kemisk formel:	SiO ₂
Synonymer:	kristallin kiseldioxid
Molvikt:	60,09 g/mol
Densitet:	2,6 g/ml (α-kvarts) 2,3 g/ml (kristobalit) 2,3 g/ml (tridymit)
Smältpunkt:	1610 °C (α-kvarts)
Kokpunkt:	2230 °C (α-kvarts)
Löslighet:	Ej lösligt i vatten
Färg:	Vit eller färglös

Förekomst, användning

Kiseldioxid är en förening av kisel och syre. Kristallin kiseldioxid i form av kvarts är ett vanligt mineral i jordskorpan och ingår bland annat i bergarter som granit och gnejs. Kristallin kvarts kan övergå till andra kristallina former, som kristobalit och tridymit. Dessa former förekommer naturligt i låga halter, men kan bildas under industriella processer, vid hög temperatur och högt tryck, vid t.ex. upphettning av jordarten diatomit (kiselgur), tillverkning av keramik och kiselkarbid, gjuteriprocesser eller andra processer där temperaturen är hög. Kiseldioxid förekommer också i amorf form, en mer oordnad struktur som finns naturligt bland annat som opal, biogenisk kisel (i levande materia) samt i kiselgur. Amorf kiseldioxid tillverkas även syntetiskt och används i produkter som t.ex. fyllnadsmedel eller klumpförebyggande medel (Kemikalieinspektionen, kemikaliestatistik 2012: <http://apps.kemi.se/flodessok/floden/kemamne/kiseldioxid.htm>, (39)).

Jordarten kiselgur består av amorf kiseldioxid (65-90%). När kiselgur (diatomit) upphettas sker en gradvis omvandling till de kristallina formerna tridymit, kristobalit och kvarts, där andelen kristobalit kan vara relativt hög.

De tre kristallina strukturtyperna kvarts, kristobalit och tridymit finns både i alfa- och betaform. När mineralerna bildas sker detta vid höga temperaturer och mineralerna förekommer då i sin betaform. När mineralen svalnar omvandlas den till alfaformen. Alfaformen är således den som förekommer vid normala förhållanden och är den formen som vanligen avses (39). I vetenskapliga publikationer benämns vanligen kvartsdamm ”silica dust”, där typen kristallin kiseldioxid oftast inte specificerats. Vi har här valt att använda uttrycken ”kvarts” eller ”kvartsdamm” som synonymt med den engelska termen ”silica dust”.

Provtagning och analys av α -kvarts och kristobalit

Provtagning av respirabelt damm genomförs med pumpad provtagning och föravskiljare för respirabelt damm (68), avskiljning av respirabel fraktion sker enligt internationell standard (49). Den lägsta kvantifierbara koncentrationen vid bestämning av respirabelt damm kan vara $0,08 \text{ mg/m}^3$ vid provtagning under helt 8 timmarsskift och ett flöde på $2,5 \text{ l/min}$, motsvarande för provtagning 4 timmar uppgår till $0,2 \text{ mg/m}^3$ (16).

Respirabel fraktion av kristallin kvarts provtas på membranfilter. Provet inaskas i lågtemperaturugn, suspenderas i etanol och förs över till ett silverfilter. Kristallin α -kvarts bestäms med röntgendiffraktometri (70, 99, 103). En typisk kvantifieringsgräns kan vara $2 \text{ }\mu\text{g/prov}$, med en mätosäkerhet uppgående till $\pm 25\%$ vid $2,0 - 19 \text{ }\mu\text{g}$ och $\pm 15\%$ vid $20 - 400 \text{ }\mu\text{g}$ (17). Vid provtagna luftvolymen på 600 respektive 1200 liter, 4 respektive 8 timmars provtagning vid flöde $2,5 \text{ l/min}$ uppgår kvantifieringskoncentrationerna till $0,0033$ respektive $0,0017 \text{ mg/m}^3$. För kristobalit i luft kan en kvantifieringsmängd per prov vara $5 \text{ }\mu\text{g}$ (18), och följaktligen den lägsta kvantifierbara koncentrationen i luft för 4 respektive 8 timmars provtagning uppgående till $0,008$ respektive $0,004 \text{ mg/m}^3$.

Exponering

Kvartsexponering tillhör en av de vanligaste exponeringarna i yrkeslivet. I en internationell genomgång av yrkesmässiga exponeringar listades kvarts som det ämne som störst andel arbetare exponerades för (48). Det har beräknats att fler än 3 miljoner arbetare i Europa exponeras för kvarts genom sitt yrke, varav ungefär 85 000 i Sverige (76). Exponering för andra former av kristallin kiseldioxid än kvarts, t.ex. kristobalit och tridymit, kan förekomma inom vissa yrken. Studier gjorda i amerikanska gjuterier har bland annat visat höga halter av kristobalit i dammprover (74).

Exponering för kvarts sker vid yrkesaktiviteter som involverar jord och mark och vid hantering och användning av produkter som innehåller kvarts. Exempel är jordbruk, gruv-, sten- och stålindustriarbete, glas- och slipvarutillverkning, porslins- och keramikarbete, byggnadsarbete (rivning, murning, betong- och gjuteriarbete) och sandblästring, se tabell 1 (39, 72, 86). Ofta sker kvartsexponeringen genom damm med ett variabelt kvartsinnehåll.

Tabell 1. Exempel på yrken där arbetare kan exponeras för kristallin kiseldioxid, kvarts.

Industri/aktivitet	Specifik uppgift	Material
Jordbruk	Plöjning, skörd, användning av maskiner	Jord
Gruvdrift	Borrning, lastning, krossning	Berg, sten, malm
Stenbrytning/bearbetning	Krossning, bearbetning av sand och grus, blästring, skiffer- och stenhuggeriarbete	Sandsten, granit, flinta, sand, grus, skiffer, kiselgur
Byggnadsarbete	Blästring av byggnader och strukturer. Anläggningsarbeten, väg- och tunnelarbete, schaktning och markarbeten, murning, betongarbete, rivningsarbete	Berg, jord, sten, betong, murbruk, puts
Glas- och glasfibertillverkning	Bearbetning av råvara, montering och reparation av eldfast keramiskt material	Sand, krossat kvarts, eldfast keramiskt material
Cementtillverkning	Bearbetning av råvara	Lera, sand, kalksten, kiselgur
Sliparbete	Kiselkarbidproduktion, slipmedeltillverkning	Sand, sandsten
Keramikarbete, inklusive arbete med tegel, kakel, sanitetsgods, porslin, eldfast material, emalj	Blandning, formning, glasyr- och emaljarbete, efterbehandling	Lera, skiffer, flinta, sand, kiselgur
Järn och stålverk	Tillverkning av eldfast material och reparation av ugnar	Eldfast material
Gjuterier	Gjutningsarbete	Sand

Tabell 2. Damm- och kvartshalter i olika industrier. Exponeringsmätningar av totaldamm, andel finfraktion, kvartshalt i finfraktion och finkorning kvarts. Modifierad från ref. (56).

Verksamhet	Antal Prover (n)	Dammhalt (mg/m ³) (AM)	Finfraktion < 5 µm (vikts-%)	Kvartshalt (vikts-%)	Finkornig kvarts (mg/m ³)
Gruvindustri, arbete under jord	249	5,9	21	7	0,087
Kvartsindustri	65	4,5	38	46	0,79
Stenindustri	381	19	27	18	0,92
Bergkrossverk	226	24	22	21	1,1
Anläggningsarbete	70	12	17	17	0,34
Ferrolegeringsverk	16	23	26	5	0,29
Stålverk	195	17	0,24	0,09	0,37
Järngjuterier	821	20	27	12	0,63
Porslinsfabriker	46	7,1	39	9	0,25
Glasindustri	52	13	29	8	0,31
Slipvarutillverkning (slippapper/duk)	9	8,0	38	42	1,3
Puts/polermedel	5	2,8	29	46	0,36
Kalk- och dolomit-framställning	11	51	25	2	0,26
Cementtillverkning	32	61	18	4	0,44
Tillverkning av klinkers	21	22	24	8	0,42
Takpapttillverkning	14	72	20	4	0,57
Tillverkning av skurpulver	9	19	41	47	3,6
Blåstring	67	39	12	44	2,1
Kiselgurutvinning/hantering	4	28	34	4	0,38

Beräkning av finkornig kvarts är baserad på produkten av dammhalt, finfraktion och kvartshalt. Dåvarande hygieniska gränsvärde för finkornig kvarts var 0,2 mg/m³. AM = aritmetiskt medelvärde.

Under 1930-talet blev silikos, stendamlunga, en lungsjukdom som orsakas av långvarig exponering för kvartsdamm, en erkänd yrkessjukdom i Sverige (135). En ökad kontroll av kvartshalter infördes och stora insatser gjordes för att sänka kvartsnivåerna på arbetsplatserna och antalet fall av silikos minskade i Sverige (1).

I Sverige publicerades en avhandling om silikos i svensk industri på 1940-talet. Bland arbetare i järnmalmgruvor, sandblästrare, ugnsmurare i stålverk och arbetare i stål gjuterier hade var fjärde silikos. Sjukdomen var vanligast bland dem som arbetade med brytning eller krossning av kvarts (25). Silikosprojektet, ”Silikos i Sverige”, som inleddes på 1960-talet försökte att identifiera yrkesområden med särskilt allvarlig silikosrisk, t.ex. där silikos uppkommit på särskilt kort tid, eller som under perioden nått ett avancerat sjukdomsstadium. Yrken där de högsta riskerna identifierades var tillverkning av skurpulver, berg- och tunnelsprängning, gruvarbete, sandblåstring, järngjuteriarbete, porslinsverkstadsarbete, stenhuggeri-arbete, vissa arbeten inom stål- och smältverk samt vid framställning av silikategel (56). Se tabell 2 för dammundersökningar i olika industrier, data från 1974.

Mätningar med personlig mätutrustning började användas i Sverige 1968. År 1990 var exponeringen för respirabelt kvartsdamm i medeltal ca 10 gånger lägre jämfört med nivåerna 1970 (se tabell 3). År 2005 liknade nivåerna halterna år 1990 (ca 1/3 av hygieniska gränsvärdet). Ca 7% av alla mätningar som gjordes under perioden överskred hygieniska gränsvärdet på 0,1 mg/m³ (personligt meddelande Nils Plato, Enheten för Arbetsmedicin, Karolinska Institutet, maj 2012).

Obligatoriska mätningar av kvarts inrapporterade till Arbetsmiljöverket under åren 2002-2011, sammanfattas i tabell 4, och visar hur många mätningar som varit lika med eller över svenska hygieniska gränsvärdet på 0,1 mg/m³. Motsvarande norska siffror anger att 34% av mätningarna var lika med eller över gällande hygieniska gränsvärde (0,1 mg/m³) åren 2007-2009. Åren 2001-2003 och 2004-2006 låg 16, respektive 7% av mätningarna lika med eller över hygieniska gränsvärdet (126).

Tabell 3. Medelhalter av respirabel kvarts i mg/m³ (arbetsplatser i Sverige).*

Industri	1970	1990
Gruvarbete	0,1	0,025
Stenindustrin	0,92	0,045
Vägbyggnadsarbete	0,34	0,03
Järngjuteri	0,63	0,035
Keramiktillverkning	0,19	0,024
Husbyggnadsarbete	0,28	0,03

*Data från Nils Plato, Enheten för Arbetsmedicin, Karolinska Institutet. Data från 1990 baseras på totalt 1000 mätvärden (antalet från 1970 okänt). Uppgifter om storleksfördelning och spridningsmått finns inte tillgängliga.

Tabell 4. Sammanställning av obligatoriska mätningar av kvarts med personburen mätutrustning, inrapporterade till Arbetsmiljöverket under åren 2002-2011 (personligt meddelande Jouni Surakka, Arbetsmiljöverket, juni 2012).

År:	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011 ²
% mätningar ≥HGV ¹	6,5	8,7	6,5	8,4	9,5	7,5	8,1	6,0	10,0	9,0
Antal mätningar ≥HGV	27	58	59	74	77	71	64	37	60	24
Totalt antal mätningar	414	665	782	879	808	936	784	616	597	265

¹ Hygieniskt gränsvärde (HGV) = 0,1 mg/m³.

² Alla mätningar från 2011 har troligen inte lagts in i databasen.

Det finns tecken på att kvartshalterna i vissa yrkesmiljöer ökar, t.ex. som följd av att nya metoder och material används inom vissa yrkesområden (27, 85). Globalt är silikos orsakat av stendamm fortfarande ett stort problem (86). Ett exempel på en relativt ny kvartsexponering är sandblästring av jeansstyger för modeindustrin. Detta har nyligen orsakat en silikosepidemi hos unga människor i Turkiet. Arbetare utan tillräcklig skyddsutrustning har exponerats för mycket höga kvartsnivåer och snabbt utvecklat dödlig silikos (3, 4, 13, 79). Ett annat exempel är personer som slipat diskbänksmaterial i Israel. Sammanlagt 25 personer som hade arbetat ca 20 år med slipning av materialet CaesarStone®, innehållande 93% kvarts, diagnosticerades med silikos (baserat på yrkeshistorik, röntgenfynd och biopsier) (81). En ökad förekomst av speciella röntgenförändringar typiska för silikos (typ r enligt ILO-klassifikationen, se nedan) har observerats hos kolgruvare i USA (Virginia, West Virginia, Kentucky). En ökad halt av kvarts i koldammet på grund av förändrad gruvteknologi samt högre produktionstakt och ökat antal arbetstimmar spekuleras ligga bakom ökningen (85).

I en rapport från 2005 finns dammdata från byggverksamhet år 2004 (9). Provtagningen utfördes med personburen mätutrustning och i vissa fall även med stationär mätutrustning. Mätningarna gjordes på 20 arbetsplatser med rivnings- och ombyggnadsarbete i kök eller badrum, s.k. ROT-arbeten, men även på andra arbetsplatser. Resultaten visade att hygieniska gränsvärden för inhalerbart damm överskreds i 53%, för totaldamm i 65%, för respirabelt damm i 15%, och för respirabelt kvarts i 64% av mätningarna. Det högsta uppmätta värdet för kvarts var $0,91 \text{ mg/m}^3$ (svenskt hygieniskt gränsvärde $0,1 \text{ mg/m}^3$). Sliparbete av klinkers och golv i ett köpcentrum gav $0,07 \text{ mg/m}^3$ respirabelt kvarts, rivning av betongväggar inomhus $0,17 \text{ mg/m}^3$ respirabelt kvarts, utlastning med BobCat på samma arbetsplats gav $0,12 \text{ mg/m}^3$ respirabelt kvarts (9). Vid rivning av ett bostadskvarter omgärdat av annan bebyggelse uppmättes $0,03 \text{ mg/m}^3$.

Exponeringsmätningar gjorda i USA (1980-1992), innefattande 255 industrier, visade att i 48% av industrierna överskreds den då tillåtna exponeringsnivån för kvarts på $0,1 \text{ mg/m}^3$ (54). I en svensk exponeringsstudie, som inkluderade 11 gjuterier, fann man att i 23% av mätningarna överskreds $0,05 \text{ mg/m}^3$. Totalt 435 exponeringsmätningar utfördes. Det geometriska medelvärdet för kvarts låg på $0,028 \text{ mg/m}^3$ ($0,003\text{--}2,1 \text{ mg/m}^3$) (6). Kvartsnivåerna i de svenska gjuterierna sjönk kraftigt från 1968 till 1980, framförallt för vissa yrkesgrupper (ugns- och skänkreoverare), för att sedan ligga relativt konstanta mellan 1980-2006. Exponeringsnivåerna (geometrisk medelvärde) beräknades till $0,072$ (1968-1974), $0,050$ (1975-1979) och $0,028 \text{ mg/m}^3$ (2005-2006) (7).

Undersökningar med personlig mätutrustning på jordbrukare i North Carolina, USA, visade höga halter av respirabel kvarts. Den högst uppmätta halten var vid plantering av sötpotatis ($3,9 \pm 2,1 \text{ mg/m}^3$). Analys av sandiga jordar i denna region visade höga halter kvarts (i medeltal 35%). I undersökningen fann man stora variationer i kvartshalterna, som till stor del berodde på typen av jordbruksaktivitet och jordens fuktighet (12).

Upptag, biotransformation, utsöndring

Den huvudsakliga upptagsvägen är inandning. Partiklarna kan nå lungblåsorna (alveolerna) och kan lagras i lungan. Hur långt partiklarna når i lufttrådet beror på storleken; partiklar större än 5 µm fastnar längre upp i luftvägarna, medan mindre partiklar kan nå alveolerna. IARC skriver att partiklar som når bronkioler och alveoler elimineras långsammare, interagerar med makrofager och ökar risken för lungskador. Kvartspartiklar med en aerodynamisk diameter under 10 µm är enligt IARC sannolikt mest skadligt för människan (72). Enligt CICAD är kunskaperna kring hur kvarts transporteras bort från lungan (kinetiken) fortfarande oklar (39). En artikel från 1976 visade att patienter med silikos hade upp till 15-20 g kisel-dioxid i lungan, mot normalt < 0,2 g (151).

I ett par äldre artiklar beskrivs utsöndringen av kvarts (77, 78). Små kvarts-partiklar som når långt ner i alveolerna kan fagocyteras och hamnar i lymfnoder och transporteras sedan via blodet till njurarna. Vissa partiklar kan också sakta lösas upp i kroppen för att sedan utsöndras via urinen. Urinprov från gruvarbetare har visat 2,5 gånger högre nivåer kisel jämfört med en oexponerad kontrollgrupp. Intag av kisel i dieten kan också påverka kiselinnehållet i urinen. Vid obduktion av 29 gruvarbetare observerades ansamlingar av kvarts i lungor och lymfnoder. Halterna i lymfnoder var 2,4 gånger högre än i lungorna (144). Ansamling av kvarts i lymfnoder kring lungvävnad har även observerats i råttor som dagligen exponerats för kvarts under två år (94).

Biologisk exponeringsmätning

I en översiktsartikel från 2006 studerades litteraturen kring biologisk exponerings-mätning. Kvartspartiklar eller kisel i lavage (BAL), serum eller urin indikerar exponering. Kvartspartiklars effekter på fagocyterande celler kan spegla tidiga effekter och inflammation innan fibros uppkommer. Ett antal biomarkörer föreslås i artikeln: CC16 (i serum), TNF-alfa (från monocyter), IL-8 (från monocyter), reaktiva syreradikaler (från neutrofiler), 8-isoprostaner (i serum), antioxidant-nivåer samt glutation, glutation peroxidas, glutation S-transferas och PDGF (i serum). Författarna menar att dessa markörer skulle kunna ange personer som är speciellt känsliga (t.ex. personer med TNF-alfa polymorfism) (58). Senare studier betonar dock att inflammasomen Nalp3 och den proinflammatoriska cytokinen IL-1β är centrala för kvartsinducerad inflammation (28, 47, 67).

I en studie från 2010 jämfördes silikospatienter med friska försökspersoner som var exponerade för kvarts (62 silikospatienter, 24 försökspersoner exponerade för kvarts samt 19 utan exponering). Serumnivåerna av cytokinen TNF-alfa var signifikant högre bland kvartsexponerade friska personer och bland silikospatienter, jämfört med oexponerade (123).

Bildningen av kollagena fibrer är en del av den process som leder till silikos. En viktig beståndsdel i kollagen är hydroxyprolin och denna halt har mätts i lungorna hos 29 avlidna gruvarbetare. Man fann en god korrelation mellan hydroxyprolin-halten och den radiologiska bedömning men inte till den patologiska bedömningen

(144). Man har också sett signifikant högre halter av hydroxyprolin i urinen hos personer med silikos jämfört med personer utan silikos och utan kvartsexponering. Personer med misstänkt silikos (ILO 1980, kategori 0/1) hade däremot inte signifikant högre halter jämfört med kontrollpersoner. Författarnas slutsats av detta resultat är att halten hydroxyprolin i urinen inte kan användas för tidig upptäckt av silikos men kanske för att bedöma progression av upptäckt silikos (97).

I en studie av personer som fått diagnosen silikos efter exponering för kvarts vid sandblåstring av jeansstyger, fann man en signifikant positiv korrelation mellan serumhalter av laktatdehydrogenas (LDH) och graden av röntgenologiska lungförändringar samt med lungfunktionsnedsättning (44). Författarna rekommenderar inte LDH som ett diagnostiskt test för silikos men föreslår att LDH kan vara en markör för graden av lungparenkymförändringar.

Toxiska effekter

Mekanismer för toxicitet och tumöruppkomst

När kvarts bearbetas bryts kristallstrukturen och kiselradikaler kan genereras på klyvningsytorna. Mineraler och oorganiska föreningar kan minska (t.ex. aluminiumsalter) eller öka (t.ex. damm från kolgruvor) den biologiska aktiviteten av kvarts och kan bidra till toxiciteten på ett komplext sätt. Detta kan vara svårt att förutsäga (46, 118). Högsta risken för hälsoeffekter, som t.ex. lungcancer, synes föreligga vid exponering för väldigt små och torra, nyligen klyvda partiklar (39, 72, 93). Vid en genomgång av experimentell och epidemiologisk litteratur framstår risken som lägre vid exponering för ”åldrade” partiklar samt när partiklarna är kontaminerade med till exempel aluminium-innehållande mineral (69).

Det finns flera studier på hur kristallin kvarts kan orsaka celltoxicitet. Mekanistiska studier indikerar att flera cellulära förlopp kan leda till toxicitet, inflammation och immunförändringar (59). Dessa inkluderar effekter på produktion av lungsurfaktant, receptor-medierad bindning och toxicitet i alveolära makrofager, ökad produktion av fria radikaler och lysosomal skada. Inga av dessa vägar exkluderar andra mekanismer och de kan fungera tillsammans (83).

Ytreaktivitet, cytotoxicitet och morfologisk transformation av kiselgur studerades i SHE-celler. Prover som undersöktes var obehandlad kiselgur (amorf kisel-dioxid), kiselgur upphettat till 900 °C och 1200 °C samt en kommersiell produkt (Chd) innehållande kristobalit (upphettad vid tillverkningen av produkten) där även en fraktion med finare material (<10 µm) hade separerats (Chd-f). Röntgen-diffraktion visade att kiselgur upphettat till 900 °C huvudsakligen var i amorf form medan värmebehandling på 1200 °C omvandlade materialet till kristallin form, kristobalit. Förmågan att frisätta syreradikaler studerades och visade att den finare fraktionen (<10 µm), följt av kiselgur upphettat till 1200 °C, frisatte flest radikaler. Författarna drar slutsatsen att förmågan hos kiselgur att transformera celler *in vitro* kan relateras till värmebehandling och bildandet av syreradikaler. En finare fraktion, < 10 µm, verkar vara mest toxisk (50).

Studier har visat att den inflammatoriska effekten och bildandet av pulmonär fibros efter kvartsexponering är beroende av receptorn Nalp3 (28, 47). Kvarts känns igen av Nalp3 receptorn, vilket leder till frisättning av interleukin-1beta från makrofager. Nalp3-receptorn tros ha en viktig roll initialt i inflammationsprocessen, en process som kan leda till att bland annat silikos utvecklas. Genmodifierade möss utan Nalp3-receptorn utvecklade mindre inflammation. Djuren behandlades med kvarts via intranasal instillation (20 mg/ml, 50 µl, på dag 0 och 14) och inflammation och fibros i lungan studerades efter 3 månader från första behandling. Vildtypmöss med samma exponering hade stora inflammatoriska förändringar, medan möss utan Nalp3-receptorn hade signifikant lägre inflammation ("inflammation score") och granulombildning samt färre kollagenavlagringar (28).

Sjukdomar som silikos och andra pneumokonioser har länkats till ökade nivåer av antikroppar, immunkomplex och överproduktion av immunoglobuliner, främst IgG. Kronisk exponering för kvarts och uppkomst av silikos kan leda till en kronisk stimulans av immunsystemet genom att kvarts skadar makrofagerna i lungan, vilket leder till ökade nivåer av inflammatoriska cytokiner, t.ex. interleukin-1 och TNF-alfa, som i sin tur stimulerar andra celler och ökar det inflammatoriska svaret. Även ökade nivåer av syreradikaler kan bidra till att aktivera immunsystemet (107).

IARC skriver i sin senaste genomgång av humana carcinogener att en etablerad carcinogen mekanism för kvartsdamm är försämrad partikel-clearance som leder till makrofagaktivering och inflammation (134).

MARCO-receptor ("macrophage receptor with collagenous structure") på makrofager i lungan binder och tar upp kvartspartiklar *in vitro*. Genetiskt modifierade möss som saknar receptorn exponerades för kvarts och fick förvärrad lunginflammation och silikos jämfört med vildtypmöss. Makrofager från MARCO-/-möss visade också ett minskat upptag av kvartspartiklar som tyder på ett försämrat "clearance" av kvarts. Man fann även högre nivåer av cytokiner och inflammatoriska celler i MARCO-/-möss jämfört med vildtypmöss. Författarna drar slutsatsen att MARCO-receptorn är en viktig faktor för "clearance" av kristallin kvarts (137).

Som diskuteras nedan (Mutagenicitet, genotoxicitet) har kvarts genotoxicitet studerats i flera studier. I en översiktsartikel från 2011 skiljer man upp indirekt (sekundär) och direkt (primär) genotoxicitet och diskuterar deras roll för cancerutveckling. Man hävdar att den indirekta, som antas vara en följd av inflammation, är den som är viktig för canceruppkomst därför att den kan uppkomma vid rimliga exponeringsnivåer. Den direkt genotoxiska innebär en direkt inverkan av kvarts på DNA, men i experimentella studier kräver det mycket högre exponeringsnivåer och mekanismen förefaller enligt författarna osannolik. Författarna menar att inflammationen är drivkraften bakom den genotoxicitet som ses *in vivo* och som leder till cancer (22).

Humandata

Silikos

Silikos hör till de yrkessjukdomar som man känt till längst. "Orsasjukan" (stendammslunga, silikos) beskrevs redan på 1700-talet av Carl von Linné. En av de tidiga epidemiologiska studierna gällande silikos publicerades år 1900 och rörde 30 dödsfall i silikos bland kvartsarbetare i Nevada, USA (14). Silikos är en potentiellt dödlig sjukdom som tusentals människor varje år avlider i runt om i världen. Silikos förekommer i olika former och stadier, allt från lindrig och symtomfri till snabbt progredierande med andningssvårigheter och hög dödlighet. Sjukdomen är en inflammatorisk process som leder till fibrosbildning i lungan. Till skillnad från de flesta andra lungfibroser börjar den i övre delarna av lungorna och det utvecklas noduli som har en karakteristiskt utseende mikroskopiskt. Akut silikos eller fulminant silikos är en variant som kan utvecklas efter mycket kraftig exponering och leder till ett snabbt sjukdomsförlopp (13, 106, 113). Vid akut silikos fylls alveolerna med vätska som innehåller lipidrika proteinrester från celler i luftvägarna (s.k. alveolär lipoproteinos, som kan ses i mikroskop) och reaktiva syreradikaler kan bildas (57). Det finns t.ex. beskrivet två stora kluster av akut silikos i USA. Det ena är från början av 1930-talet då Union Carbide åren 1930 till 32 lät bygga en tunnel för vatten till ett kraftverk vid Hawk's Nest i West Virginia genom ett berg med mycket hög kvartshalt ($\geq 90\%$). Totalt arbetade omkring 3000 personer i tunneln, varav ungefär hälften hade tillfälliga arbeten där. Inga åtgärder vidtogs för att minska dammhalterna och arbetarna saknade andningsskydd. Uppgifterna om hur många som dog är mycket osäkra. En konservativ ("necessarily speculative but consistently conservative") beräkning är att mer än 700 män dog av akut silikos under själva arbetet och under en femårsperiod efter det att tunnelarbetet avslutats. Därtill kommer att ytterligare ca 2000 arbetare exponerats för höga kvartshalter men inte följts upp (36). I det andra (från början av 1990-talet) utvecklade 100 arbetare akut silikos på grund av sandblästring i Texas (141). Vanligen utvecklas dock silikos successivt under många år och kan kliniskt diagnosticeras först efter flera års exponering. Sjukdomen kan stanna upp då exponeringen upphör, men kan också progrediera trots att exponeringen upphört. En allmän uppfattning är att det är den kumulativa (successivt adderande) dosen som är av betydelse för sjukdomsutvecklingen (86).

Många studier har undersökt exponering för kvarts och insjuknande eller dödlighet i silikos i olika yrkeskohorter. Nedan sammanfattas relevanta nyare studier samt de kritiska studierna i CICADs rapport (CICAD 2000). Kriteriegruppen har valt att beskriva studier baserade på röntgenologiska silikosförändringar för sig, och studier baserade på död i silikos för sig eftersom det är fråga om olika utfall: Risken att insjukna, respektive risken att avlida i sjukdomen.

International Labour Organization (ILO) har ett standardiserat system för klassificering av förändringar på röntgenbilder som används bl.a. för att diagnosticera silikos. Riktlinjerna uppdaterades 2011 (73). Systemet använder bl.a. fyra kategorier (0, 1, 2 och 3) som bygger på ansamling ("profusion") av små förtätningar

(opaciteter) där 0 betyder frånvaro av förtätningar eller förtätningar mindre än kategori 1. Det finns 12 underkategorier¹. Exempel på kategorisering är 0/1, 1/0, 1/1 etc., där siffran före snedstreckat visar den kategori som passar bäst till röntgenbilden och siffran efter snedstreckat visar underkategori som övervägdes som alternativ, exempelvis 0/1 betyder inga eller mycket små förtätningar och att kategori 1 övervägdes. Kategori 1/0 betyder att röntgenbilden är klassad som kategori 1 efter att noga övervägt klass 0, kategori 1/1 betyder att röntgenbilden är klassad som kategori 1 och att ingen annan kategori övervägdes (73). Klassifikationen innehåller också beteckningar för storlek och form på förändringarna. Studier har visat att känsligheten vid röntgenundersökningar kan vara låg. Obduktioner av granitarbetare i Vermont, USA, visade att en stor del arbetare utan silikossymptom och frånvaro av röntgenfynd ändå hade silikos (141). Bland sydafrikanska guldgruvearbetare visade röntgenundersökningar i kombination med obduktionsresultat att endast 20-40% av silikosfallen upptäcktes vid röntgenundersökningar (ILO-klassificering 1/1). Detta var speciellt tydligt när arbetarnas exponering för kvartsdamm varit låg (63). Studier har dock visat att ILO-klassificering av silikos är säkrare och känsligare än vanlig röntgenologisk bedömning (5). En annan orsak till att röntgenologisk diagnos av silikos är osäker är att olika bedömare av röntgenbilderna, eller samma bedömare vid olika tillfällen, kan komma till olika resultat. Vidare förekommer lungröntgenförändringar enligt ILO-klassificeringen $\geq 0/1$ i normalbefolkningen som bedömts som oexponerade för damm i arbetsmiljön. I en litteraturgenomgång (åtta studier) av Meyer *et al.* varierade förekomsten av opaciteter (ILO $\geq 1/0$) mellan 0,2-12% i kontrollgrupper/normalbefolkningen. Den totala poolade prevalensen var 5,3% (95% KI 2,9–7,7%). Författarna menar att det finns en bakgrundsnivå av sådana röntgenförändringar i normalbefolkningen. Orsaken till förändringarna är oklar. För att komma ifrån den stora variationen i klassificering mellan studier poängterar författarna vikten av att ha väl matchade kontrollgrupper för att bestämma en basnivå för opaciteter samt att röntgenbilderna tolkas blint (92). Sammanfattningsvis är specificiteten för röntgendiagnostik med användning av ILO-klassifikationen vanligen hög (omkring 95%, dvs. 5% falskt positiva) (92) men trots att sensitiviteten förbättras då denna klassifikation jämförs med sedvanlig bedömning är den enligt ett par studier fortfarande begränsad (63, 141). I referaten nedan har de termer som författarna valt, t.ex. ”silikos” och ”tecken på silikos”, i möjligaste mån återgetts.

Svenska silikosregistret startades 1953 men samlade silikosfall anmälda sedan 1931. 1979 ersatte ISA (Informationssystemet om arbetsskador) silikosregistret (149). Statistik från dödsorsaksregistret visar att antalet dödsfall i silikos i Sverige var som högst under 1970-talet men minskade under 1980-talet. År 2000 avled nio

¹ ILO-kategorier:

Kategorier	0			1			2			3		
Underkategorier	0/-	0/0	0/1	1/0	1/1	1/2	2/1	2/2	2/3	3/2	3/3	3/+

män och fyra kvinnor i silikos, samtliga äldre än 65 år (www.kemiguiden.se, Dödsorsaksregistret). I en rapport från Arbetsmiljöverket (10) nämns att bland de svenskar som avled i pneumokonios (dammlunga) 2007, var fyra fall relaterade till kvartsexponering (samtliga män över 85 år).

Studier som i huvudsak beskriver röntgenologiska silikosförändringar i lungan

En kohortstudie studerade 2235 sydafrikanska guldgruvearbetare som påbörjat anställning före 1938. Mätningar visade att gruvdammet innehöll 30% kvarts. Totalt 313 (14%) arbetare utvecklade silikos (ILO-kategori $\geq 1/1$) under uppföljningsperioden 1968-1971 till 1991. Majoriteten (57%) av silikosfallen utvecklade sjukdomen efter avslutad anställning och vid en medelålder på 59 år (64).

En artikel från 1978 beskriver 6 svenska fall av silikos orsakad av kiselgur efter relativt kort exponeringstid (2-20 år, median 4 år), huvudsakligen diagnosticerade röntgenologiskt. Enligt författaren är det speciellt tridymit och kristobalit i exponeringen som orsakar silikos vid arbete med kiselgur. 1978 hade inget fall av kiselgur-silikos registrerats sen 1958 (19).

En studie från 2005 studerade nederländska byggnadsarbetare och tecken på silikos. En grupp på 1335 arbetare undersöktes för silikos år 1998 med mobil röntgenteknik, 0,8% visade tecken på silikos (ILO-klassificering $\geq 1/1$). Fyra år senare, 2002, studerades 96 av arbetarna med nyare datortomografiteknik som visade att 9% av arbetarna hade tecken på silikos, merparten hade inte upptäckts vid den tidigare undersökningen. Den kumulativa medelxponeringen för kvarts beräknades till $5,7 \text{ mg/m}^3 \times \text{år}$. Författarna skriver att risken att få silikos är lägre för byggnadsarbetare jämfört med andra arbetare exponerade för kvarts, vid liknande exponeringsnivåer. Detta är något som, enligt författarna, skulle kunna tillskrivas effekten av andra partiklar i byggdamm, t.ex. järn och aluminium, ämnen som kan förändra toxiciteten av kvarts. Författarna beräknade en livstids risk för silikos till $> 5\%$ för nederländska byggnadsarbetare med hög kvartsexponering. Exponering mättes för 34 byggnadsarbetare som arbetade med betong, murbruk och rivning och städning av byggarbetsplatser. I 55% av proverna översteg det nederländska hygieniska gränsvärdet för respirabelt kvarts ($0,075 \text{ mg/m}^3$). Material som gav de högsta kvartsexponeringsnivåerna i dammet var kalk/sandsten, tegel, murbruk och betong (138).

En studie från 2004 undersökte förekomst av silikos bland 520 arbetare (40 år eller äldre) i en sydafrikansk guldgruva. I denna grupp rapporterade 101 personer förekomst av tuberkulos och nio arbetare använde tuberkulosmedicin. Syftet var att studera dos-responssambandet med kvartsdamm. Medelxponeringen för respirabelt damm var $0,37 \text{ mg/m}^3$ och för kvarts $0,053 \text{ mg/m}^3$. Förekomsten av silikos (ILO-klassificering $\geq 1/1$) var 18-20%. De kvartsexponerade delades in i fem exponeringskategorier: 0-0,8, 0,8-0,99, 0,99-1,24, 1,24-1,48 och 1,48-3,08 $\text{mg/m}^3 \times \text{år}$. Prevalensen silikos var i grupperna 12, 9, 22, 28 respektive 47% (avläst i figur 2 i artikeln). I en logistisk regression observerades signifikanta samband mellan silikos och anställningens längd, medelxponering samt kumulativ exponering. Studiens författare menar att arbetarna utvecklat silikos trots

att de exponerats för kvartskoncentrationer under hygieniska gränsvärdet på 0,1 mg/m³ och att detta gränsvärde inte skyddar mot silikos. Sydafrikansk lag kräver att arbetare med både silikos och tuberkulos omplaceras varför denna tvärsnittsstudie sannolikt underskattar upptäckten av silikos bland dessa guldgruvearbetare (38).

US EPA beräknade (med benchmark-dos metodik och baserat på data från Hnizdo and Sluis-Cremer 1993 (64), ILO-klassificering $\geq 1/1$, se tabell 8a) att risken för att utveckla silikos vid en omgivningsexponering på 0,008 mg kristallin kvarts/m³ (baserat på höga nivåer i kraftigt förorenad stadsluft i USA) i 70 år (livstidsexponering) var 2,4% för friska individer (141). Författarna till rapporten menar dock att stadsluft skiljer sig från luften i gruvor både gällande partikelstorlek (större partiklar i stadsluft) och partikelyta (mer nyligen klyvda partiklar i gruvluft). Det finns rapporter om silikosfall i grupper utan yrkesmässig exponering, t.ex. bland boende exponerade för dammstormar i Himalaya och bland beduiner i Negev-öknen i Israel. I studierna har tecken på silikos observerats vid både obduktioner (t.ex. kvartspartiklar $<3 \mu\text{m}$ i noduli i lungan) och vid röntgenologiska undersökningar. Totalt 395 personer i norra Kina, exponerade för dammstormar (medelkoncentrationen av damm: 8,3–22 mg/m³) jämfördes med en kontrollgrupp på 88 personer (medelkoncentrationen av damm: 1,1–2,3 mg/m³). Tjugoåtta personer (7,1%) exponerade för dammstormar hade silikos jämfört med inga i kontrollgruppen. Inga uppgifter om kvartskoncentrationer hittades (121).

Förekomsten av silikos i Kirunagruvan 1931-1977 studerades i en publikation från 1986. Under dessa år identifierades 144 fall av silikos. Koncentrationerna av respirabel kvarts bedömdes ligga på 0,8 mg/m³ (totaldamm 35-45 mg/m³) på 1960-talet, som minskade till under 0,05 mg/m³ i slutet av 1970-talet. Silikos förekom bara bland de som arbetade under jord. Kumulativ incidens var 18% 1921-1930, men minskade till 2% 1951-1960. I 34 fall (24%) hade sjukdomen progredierat. Sju (5%) av de anställda med silikos hade verifierad tuberkulos och 17 (12%) hade misstänkt tuberkulos (röntgenologiska fynd). Tuberkulos var vanligare bland de med progredierande silikos. Dödligheten var ökad bland de med silikos-stadium II och III samt för alla stadier (I-III) med tuberkulos. Författaren menar att med en oförändrad dos-respons för de som började arbeta i gruvan under 1980-talet bör en kumulativ incidenskvot ligga på 0,2% (1 silikosfall per 500 arbetare). Sedan 1960-talet har endast silikosfall i stadium I diagnosticerats (75). Klassificeringen I, II, III är enligt en indelning som antogs vid en konferens i Johannesburg 1930 och som har använts i Sverige (stadium I föreligger när röntgenbilden visar utsädd av upp till knappnålshuvudstora fläckformiga förtätningar, stadium II kännetecknas av upp till ärtstora förtätningar och vid stadium III har förtätningarna konfluerat till större sammanhängande block (2)).

Sammanlagt 134 manliga invånare (40 år eller äldre) i en gruvstad (de utvunna metallerna var molybden, bly, zink och guld) i Colorado, USA, studerades. Hundra personer var gruvarbetare exponerade för kristallin kiseldioxid och 34 var oexponerade kontrollpersoner. Innehållet kristallin kiseldioxid var 12% i totaldamm. Av de exponerade arbetarna hade 32% silikos (ILO-klassificering $\geq 1/0$).

Män med lägre exponeringsnivåer tenderade att vara lite äldre, röka lite mer och ha en kortare exponeringstid jämfört med de med högre exponeringsnivåer. De med medel exponering $\leq 0,05 \text{ mg/m}^3$ kvarts hade 10% prevalens ("silicosis rate") för silikos, de med medel exponering $> 0,05-0,1 \text{ mg/m}^3$ hade en prevalens på 23%, och de med medel exponering på $> 0,1 \text{ mg/m}^3$ hade en prevalens på 49% (82). Bland gruvarbetare med kumulativ kvartsexponering på $2 \text{ mg/m}^3 \times \text{år}$ hade 20% silikos och bland dem med en exponering på $> 2 \text{ mg/m}^3 \times \text{år}$ hade 63% silikos. Baserat på kumulativ kvartsexponering delades 94 av de 100 kvartsexponerade gruvarbetarna in i fyra subgrupper: $>0-1 \text{ mg/m}^3 \times \text{år}$ ($n = 32$), $>1-2 \text{ mg/m}^3 \times \text{år}$ ($n = 38$), $>2-3 \text{ mg/m}^3 \times \text{år}$ ($n = 18$) och $>3 \text{ mg/m}^3 \times \text{år}$ ($n = 6$). Prevalensen silikos (ILO-klassificering $\geq 1/0$) var i subgrupperna 12,5, 26,3, 55,6 respektive 83,3%. I studien bedömdes dos-responssamband för silikos med tre exponeringsindex. Från yrkeshistorik beräknades antal exponeringsår och med gravimetriska damm-exponeringsdata beräknades kumulativa dammexponeringsindex. Kumulativ damm- och kvartsexponering bedömdes också baserat på yrkeshistorik. Damm-index konverterades till ett kvartsestimat för att jämföra med analyser som baserades på kvartsindex. Prevalensen för silikos bland de 100 arbetarna var 15% för dem med < 20 års exponering, 30% bland dem med 20-29 års exponering och 47% bland dem med > 30 års exponering. Med en logistisk regressionsmodell beräknades silikosrisken vid en medel exponering på $0,05 \text{ mg/m}^3$ till 9% efter 25 års arbete (vid 20 års uppföljning ökade risken till 36%) och till 50% efter 45 års arbete (82).

Checkoway och medarbetare har studerat sambandet mellan respirabel kristallin kiseldioxid och icke-maligna lungsjukdomar och lungcancermortalitet inom kiselgur-industrin i ett flertal artiklar (32, 33, 71, 105). Damm från kiselgur innehåller kristobalit. I studien från 2002 (105) studerades 2342 arbetare anställda under minst 1 år (1942-1994) vid en fabrik i Kalifornien. Medel exponeringstiden var 7,4 år och få arbetare följdes upp efter anställningen slut (4%). Halten kristallin kiseldioxid varierade mellan 1-25%. Totalt 70 arbetare (3%) hade klassificerad silikos (ILO-klassificering $\geq 1/0$). 67 arbetare hade avlidit i lungsjukdom annan än cancer. Författarna fann ett dos-responssamband mellan risken att dö i lungsjukdom och exponering för kristallin kiseldioxid. För en nivå på $0,05 \text{ mg/m}^3$ skattades en extra risk på 54/1000 arbetare (5%) vid 45 års exponering och vid $0,1 \text{ mg/m}^3$ var risken 100/1000 arbetare. En ökad risk för insjuknande i silikos (ILO-klassificering $\geq 1/0$) vid 45 års exponering beräknades med en regressionsmodell till 16/1000 arbetare (1,6%) vid medel exponering för $0,01 \text{ mg/m}^3$, 7,5% vid $0,05 \text{ mg/m}^3$ och 14% vid $0,1 \text{ mg/m}^3$, i 45 år (105).

Rosenman och medarbetare studerade 1072 arbetare i järngjuteriindustrin i USA. Medel exponeringstiden var 19,2 år och för den överväldigande majoriteten av deltagare (90%) var uppföljningstiden från första anställningen kortare än 30 år. Antalet silikosfall var 28 (2,9%, ILO-klassificering $\geq 1/0$) och fler än hälften var pensionerade arbetare. Bland arbetare med medel exponering $< 0,05 \text{ mg/m}^3$ hade 0,8% silikos, för arbetare med medel exponering $0,05-0,15 \text{ mg/m}^3$ var prevalensen 0,3%, för $> 0,15-0,45 \text{ mg/m}^3$ var prevalensen 4,9% och för $> 0,45 \text{ mg/m}^3$

var prevalensen 6,3%. Risken för silikos ökade med anställningstid, kumulativ kvartsexponering, typ av arbetsuppgift och rökning. En kvartsexponering för $0,05 \text{ mg/m}^3$ under 20 år skulle innebära att ca 1% av de exponerade drabbades av silikos och om exponeringen varade i 40 år skulle ca 2% drabbas. Om kvartsexponeringen var $0,1 \text{ mg/m}^3$ skulle ca 2% få silikos efter 20 års exponering och ca 3% efter 40 års exponering (114).

Kvartsexponering och luftvägssjukdom studerades bland 440 granitarbetare i Spanien (111). Totalt 77 arbetare (18%) hade diagnostiserats för silikos (ILO-klassificering $\geq 1/1$). Bland dessa hade 73 exponerats för mer än $3,5 \text{ mg/m}^3 \times \text{år}$ (hygieniskt gränsvärde för kumulativ exponering rekommenderat av OSHA, dvs. $0,1 \text{ mg/m}^3$ under 35 arbetsår). Ett signifikant dos-responssamband observerades för kvartsexponering och oddskvoten för silikos. För medelxponering av kvarts var oddskvoten 1,0 för $1,2 \text{ mg/m}^3 \times \text{år}$, 2,8 (0,78–10) för $4,9 \text{ mg/m}^3 \times \text{år}$, 10 (3,3–31) för $8,8 \text{ mg/m}^3 \times \text{år}$ och 31 (10–96) för $19 \text{ mg/m}^3 \times \text{år}$. Tuberkulos och astma rapporterades också bland arbetarna. I spiometriundersökningar som genomfördes hade 18 fall (4,3%) en $\text{FEV}_1/\text{FVC} < 70\%$.

En studie från 1995 studerade sambandet mellan kvartsexponering och silikos. Syftet var att försöka identifiera en NOAEL- och LOAEL-nivå (den högsta dosnivån som testats som inte ger någon effekt respektive den lägsta dosnivån som testats som ger en effekt) för silikos baserat på epidemiologiska studier (112). NOAEL varierade mellan $0,007$ till $0,1 \text{ mg/m}^3$ och LOAEL låg mellan $0,008$ och $0,25 \text{ mg/m}^3$. Författarna sammanfattar att den stora variationen kan bero på många faktorer så som ytegenskaper och partikelstorlek hos kristallint kvarts från olika gruvor, definition och röntgenologisk klassificering av silikosfall, metoder för att uppskatta exponering och risker, bakgrundskoncentrationer av luftburet kristallin kiseldioxid, m.m. I studien ingick flera epidemiologiska studier där kvantitativ information gällande kvartsexponering och silikosrisk fanns (se tabell 5). Värdena var inte statistiskt baserade utan beräknades på bas av bevisning att risken för silikos var över den som orsakats av bakgrundskoncentrationer. För studier där variationer i exponeringen uppgivits användes värdet vid mittpunkten. Sex studier ingick, varav två använde statistiska modeller för att bedöma sambandet mellan exponering och risk.

En kohort med 3330 guldgruvearbetare från South Dakota som arbetat minst 1 år mellan 1940-1965 följdes fram till år 1990. Totalt 170 fall av silikos observerades (baserat på silikos som underliggande dödsorsak, silikotuberkulos, lungtuberkulos eller dammlunga och/eller röntgenbilder klassade som ILO-kategori $\geq 1/1$). Median kvartsnivå var $0,05 \text{ mg/m}^3$ och anställningstiden var i medeltal 9 år. Medelvärde för uppföljningstiden var 37 år. Halten kvarts i totaldamm beräknades till 13%. Risken för silikos beräknades till 1% för arbetare med en kumulativ exponering på mindre än $0,5 \text{ mg/m}^3 \times \text{år}$. Risken ökade till 68-84% för den högsta kumulativa exponeringskategorin $4 \text{ mg/m}^3 \times \text{år}$ (128).

Tabell 5. Översiktsartiklar/Meta-analyser/Studier av poolade data (silikos och/eller lungcancer). Studier med **fetstil** är refererade i detta underlag.

Referens	Studier
Finkelstein 2000 (silikos & lungcancer) (53)	Hnizdo and Sluis-Cremer 1993 ; Ng and Chan 1994; Steenland and Brown 1995 ; Kreiss and Zhen 1996 ; Rosenman et al. 1996 ; Miller et al. 1998; Hughes et al. 1999.
Rice and Stayner 1995 (silikos) (112)	Davis et al. 1983, Hnizdo and Sluis-Cremer 1993 ; McDonald and Oakes 1983; Muir et al. 1991; Rice et al. 1986.
t Mannetje et al. 2002 (silikos) (136)	*Checkoway et al. 1997 ; Koskela et al. 1994; Costello et al. 1988; Steenland et al. 2001 ; Steenland et al. 1995 ; De Klerk et al. 1998.
Steenland 2005 (silikos & lungcancer) (127)	*Silikos : Checkoway et al. 1997 ; Koskela et al. 1994; Costello et al. 1988; Steenland et al. 2001 ; Steenland et al. 1995 ; De Klerk et al. 1998. Lungcancer : Checkoway et al. 1997 ; Koskela et al. 1994; Costello and Graham 1988; Steenland et al. 2001 ; Chen et al. 1992; Hnizdo et al. 1997; Steenland et al. 1995; De Klerk and Musk 1998.
Steenland et al. 2001 (lungcancer) (129)	Checkoway et al. 1997 ; Koskela et al. 1993; Costello et al. 1988; Steenland et al. 2000; Chen et al. 1992; Hnizdo et al. 1997; Steenland et al. 1993; De Klerk et al. 1998.
Lacasse et al. 2009 (lungcancer) (84)	Checkoway et al. 1997 ; Steenland and Sanderson 2001 ; Brown and Rushton 2005; Pukkala et al. 2005; Ulm et al. 1999; Bruske-Hohlfeld et al. 2000; Cocco et al. 2001; Chen et al. 2007 ; Westberg and Bellander 2003; Hughes et al. 2001; McDonald et al. 2005 ; Cassidy et al. 2007 .
Erren et al. 2009 (lungcancer) (51)	Armstrong et al. 1979; Puntoni et al. 1988; Mehnert et al. 1990; Amandus and Costello 1991; Dong et al. 1995; Finkelstein 1995; Meijers et al. 1996; Checkoway et al. 1999; Mastrangelo et al. 1988; Lagorio et al. 1990; Sherson et al. 1991.

*Samma kohorter.

En studie från 2000 undersökte dos-responssambandet för kvarts, silikos och lungcancer (53). Undersökningen baserades på en utförlig genomgång av artiklar gällande silikos i relation till kvartsexponering. Risken för att utveckla silikos (ILO-klassificering $\geq 1/1$) vid en kumulativ exponering på $2 \text{ mg/m}^3 \times \text{år}$ låg i de olika studierna mellan 0,4 och 11% och vid $4 \text{ mg/m}^3 \times \text{år}$ mellan 1,2 och 53%. Författaren skattade den kumulativa risken för silikos runt 5% vid $2 \text{ mg/m}^3 \times \text{år}$ och runt 50% vid $4 \text{ mg/m}^3 \times \text{år}$ (baserat på antagandet om en icke-linjär dos-respons-samband för silikos, där risken ökar snabbare vid högre kumulativ dos) (53).

En kohort med 5115 kvartsexponerade keramiktillverkare i norra England, Stoke-on-Trent, studerades. För 83% av kohorten fanns tillgång till lungröntgenbilder. För icke-maligna luftvägssjukdomar beräknades SMR (standardiserad dödlighetskvot) till 2,0 (95% konfidensintervall, KI 1,6–2,7) med invånarna i Stoke-on-Trent som referens. En subkohort på 1080 utvalda arbetare med > 10 års anställning visade att 64 personer (5,9%) hade minst en röntgenbild klassad som $\text{ILO} \geq 1/0$. Prevalensen av små förtätningar ökade vid ökad exponering av kvarts och var mer ökad bland rökare (37), se tabell 6.

Tabell 6. Prevalens för silikos (ILO-klassificering $\geq 1/0$) och kumulativ exponering för kvarts och rökning (37).

Kumulativ exponering ($\text{mg}/\text{m}^3 \times \text{år}$)	Icke-rökare	Rökare
< 2	0	0
2-3,9	0,9	1,8
4,0-5,9	2,9	6,3
$\geq 6,0$	9,3	16,3

Studier som i huvudsak beskriver dödlighet i silikos

Amerikanska Centers for Disease Control and Prevention (CDC) har i en rapport från 1998 utrett alla dödsfall av silikos bland yngre personer i USA mellan 1968 och 1994. Rapporten visade att 207 dödsfall i silikos registerats under perioden för personer 15-44 år gamla. Byggnads- och tillverkningsindustrin var kodade mest frekvent (28% var) men inga dödsfall var relaterade till gruvarbete. Detta står i motsats till dödsfallen i den äldre gruppen > 65 år, där tillverkning stod för 46%, gruvarbete för 21% och byggnadsindustrin för 10%. Vanliga yrken för 25 unga som avled inom ett år efter exponeringens början, mellan 1985-1994, var maskinoperatörer för krossning, malning och blandning av stenmaterial, samt målare och byggnadsarbetare. CDC skriver i rapporten att dessa personer troligen utsatts för mycket hög och intensiv kvartsexponering. En av orsakerna är sandblästring, där NIOSH har rekommenderat förbud mot kvartshaltig sand som blästringsmedel (30). I Sverige är det förbjudet att använda kvartshaltigt material som blästringsmedel vid manuell torrblästring (8).

Dödligheten i silikos studerades bland 7729 svenska gruvarbetare (61) som hade arbetat minst ett år mellan 1923 och 1996. Dödligheten mellan 1952 och 2001 undersöktes med hjälp av dödsorsaksregistret. Median kumulativ exponering för alla gruvarbetare var $0,9 \text{ mg}/\text{m}^3 \times \text{år}$. Femtiåtta gruvarbetare hade dödsorsaken silikos, median kumulativ exponering för dessa var $4,8 \text{ mg}/\text{m}^3 \times \text{år}$. En dos-responstrend sågs vid kumulativ exponering. För en kumulativ dos på $0-0,9 \text{ mg}/\text{m}^3 \times \text{år}$ var dödligheten ("mortality rate") i silikos per 100 000 personår 19; för $1-2,9 \text{ mg}/\text{m}^3 \times \text{år}$, 33; för $3-4,9 \text{ mg}/\text{m}^3 \times \text{år}$, 117; för $5-6,9 \text{ mg}/\text{m}^3 \times \text{år}$, 129; för $> 7 \text{ mg}/\text{m}^3 \times \text{år}$, 140, när man justerat för ålder och födelseår. Författarna konkluderar att en ökad risk för dödlig silikos verkar ligga vid exponeringsnivåer runt $3 \text{ mg}/\text{m}^3 \times \text{år}$.

Sambandet mellan exponering för kvarts och dödlighet i silikos studerades med poolade data från sex kohorter i en fall-kontrollstudie (136). I studien ingick totalt 18 364 arbetare, varav totalt 170 personer hade avlidit i silikos. "Död i silikos" definierades som silikos eller ospecificerad dammlunga (pneumokonios) som underliggande dödsorsak (150 respektive 20 dödsfall). Författarna menar att definitionen är specifik, men inte känslig, eftersom död i silikos kan ha tillskrivits andra dödsorsaker som t.ex. tuberkulos eller KOL (kroniskt obstruktiv lungsjukdom). Författarna anser därför att definitionen troligen medför en underskattning av

antalet dödsfall som orsakats av silikos. Medelåldern för död i silikos var 69 år (32-91). Sexton personer (9%) hade avlidit inom ett år efter anställningens slut men 15 av dessa hade lång exponeringstid vilket enligt författarna tyder på kronisk silikos snarare än akut silikos. Medelxponeringstiden var 28 år och median kumulativ exponering $7,2 \text{ mg/m}^3 \times \text{år}$ (jämfört med 10 år och $0,62 \text{ mg/m}^3 \times \text{år}$ för hela kohorten). Median medelxponering var $0,26 \text{ mg/m}^3$ för de avlidna jämfört med $0,07 \text{ mg/m}^3$ för hela kohorten. Risken för död i silikos vid $0-0,99 \text{ mg/m}^3 \times \text{år}$ beräknades till 4,7/100 000 personår och 234/100 000 personår vid $> 28 \text{ mg/m}^3 \times \text{år}$. Risken för död i silikos vid $0,1 \text{ mg/m}^3$ (45 års livstidsexponering) beräknades till 1,3% och vid $0,05 \text{ mg/m}^3$ till 0,6%. Författarna menar att hygieniska gränsvärden på omkring $0,1 \text{ mg/m}^3$ varken skyddar mot insjuknande eller dödlighet i silikos (136).

I en översiktsartikel från 2005 undersöktes tillgängliga dos-responsdata för silikos och lungcancer vid kvartsexponering. Den ökade risken att dö eller insjukna vid 75 års ålder i någon av sjukdomarna jämfördes vid exponering för $0,1 \text{ mg/m}^3$ respirabel kristallin kiseldioxid under 45 år (livstidsexponering). Risken att få silikos (ILO-klass 1/1 eller högre) uppskattades till 47-77% utifrån tre studier och risken att dö i silikos till 1,9% (0,8-2,9%) utifrån sex studier. Risken för att dö i lungcancer uppskattades till 1,7% (0,2-3,6%) utifrån tio studier (127).

Lungcancer

År 1997 klassade IARC kristallin kvarts som grupp 1-carcinogen (cancerframkallande på människa). Kvarts var innan dess klassad av IARC som grupp 2A carcinogen (troligen cancerframkallande på människa) (72). Den nya klassificeringen baserades på resultat från epidemiologiska studier där annan samtidig exponering varit låg. IARC drar slutsatsen: "There is sufficient evidence in humans for the carcinogenicity of inhaled crystalline silica in the form of quartz or cristobalite from occupational sources" (72). Även NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health, USA) och NTP (National Toxicology Program, USA) har klassat kristallin kvarts som cancerframkallande. IARC noterade dock att kvarts inte var cancerframkallande i vissa studier och att detta möjligen berodde på vissa egenskaper hos kristallin kvarts eller på externa faktorer som påverkat dess biologiska aktivitet. År 2009 bekräftade IARC sin tidigare slutsats om kvarts som en grupp 1 carcinogen (134).

Som nämnts ovan har många studier visat att den biologiska effekten av kvarts kan förklaras med dess ytreaktivitet och framförallt förmågan att bilda reaktiva syreradikaler och orsaka oxidativ stress, men även av att kvartspartiklar aktiverar Nalp3 och IL-1 β (86). Ytreaktiviteten kan modifieras av en mängd olika substanser, t.ex. andra mineraler, vilket skulle kunna påverka risken för att utveckla lungcancer i olika yrkesmiljöer. Lungcancer orsakat av kristallin kiseldioxid via inflammation som mekanism diskuteras i en översiktsartikel från 2011 av Borm och medarbetare (22). Denna mekanism drivs av inflammatoriska celler (makrofager och neutrofiler) som ansamlas kring de inflammatoriska områdena runt kvartspartiklarna. Den kroniska inflammationen som uppstår kan leda till oxidativ

stress och DNA-skador/genotoxicitet. Samtidigt kan celltillväxt stimuleras och bidra till canceruppkomst (22).

Risken för lungcancer i samband med kvartsexponering är svår att studera på grund av förekomst av annan samtidig exponering som kan ge lungcancer och påverka lungcancerfrekvensen. Detta ser olika ut beroende på yrkesmiljö, och inkluderar även rökning (s.k. confounding).

Cancerstudier som i huvudsak är publicerade efter IARC:s bedömning 1997

I en studie från 1997 studerades dödligheten i lungcancer bland svenska silikospatienter (inlagda på sjukhus för silikos mellan 1965-1983). Analysen inkluderade 1052 män med silikos. Risken för cancer/dödlighet beräknades med standardiserad incidenskvot (SIR) och standardiserad mortalitetskvot (SMR) definierat som förhållande mellan observerat till förväntat antal cancerfall eller dödsfall för alla silikospatienter kombinerat. Den totala cancerrisken var ökad, SIR=1,5 (konfidensintervall, 95% KI 1,3–1,7). Cancer i andningsorganen ("respiratory cancer") var ökad, SIR=2,8 (95% KI 2,0–3,8) och likaså lungcancer SIR=3,1 (95% KI 2,1–4,2). Dödligheten i lungcancer var också ökad, SMR=2,9 (95% KI 2,1–3,9) (23). Författarna menar att resultaten från studien är i linje med tidigare studier som sett en ökad lungcancerrisk bland silikospatienter.

Lungcancer och exponering för kvarts studerades bland svenska arbetare i järnmalmgruvor i Kiruna och Malmberget. Totalt 8804 män anställda mellan 1923 till 1998 (med arbete både över och under jord) ingick i kohorten. Mätningarna visade att medelkoncentrationen av kvarts i dammet som arbetarna exponerades för var 2,5%. Bland arbetare i Kirunagruvan sågs en ökad relativ risk för lungcancer (jämfört med den allmänna befolkningen) (standardiserad incidenskvot (SIR)=1,5 (95% KI 1,2–1,8). Arbete under jord associerades med en relativ risk på 1,4 (SIR=1,6, 95% KI 1,3–2,0). En ökad lungcancerrisk observerades även vid exponeringar $< 2 \text{ mg} \times \text{år}/\text{m}^3$ (15). Man såg inget statistiskt signifikant samband mellan kumulativ kvartsexponering och lungcancer. Författarna konkluderar att gruvarbetare i Kirunagruvan har en förhöjd risk för lungcancer på grund av kvartsexponering. Författarna betonar att det var svårt att bedöma kvaliteten på vissa mätdata och information om rökvanor saknades. Enligt författarna borde detta inte påverka resultaten, då gruvarbetarna och den allmänna befolkningen hade liknande rökvanor. En högre risk för lungcancer bland arbetare i gruvan i Malmberget tros bero på både kvarts- och radonexponering (då radonhalterna i Malmberget är mycket högre jämfört med Kirunagruvan) (15).

I ett större europeiskt samarbete med syfte att undersöka rollen av yrkesmässig exponering och lungcancer sågs ett samband mellan kvartsexponering och risk för lungcancer. I studien hade man justerat för möjliga confoundingfaktorer inklusive rökning (29). Studien inkluderade 2852 lungcancerfall och 3104 kontroller. Andelen rökare (inklusive tidigare rökare) var större bland fallen (90%) jämfört med kontrollerna (64%). Oddskvoten för lungcancer och kvartsexponering efter juste-

ring för rökning blev 1,4 (1,1–1,7) (29). En trend för ökad lungcancerrisk observerades med ökad kumulativ exponering samt med exponeringstid.

En studie från 2007 undersökte kinesiska gruv- och keramikarbetare. Syftet var att separera effekterna av kvarts från andra riskfaktorer. Totalt 511 lungcancerfall och 1879 kontrollpersoner ingick i studien. Man observerade ett dos-responssamband för cancerframkallande effekt av kristallin kvarts då man justerat för rökning. Då analysen justerades för andra riskfaktorer (radon, arsenik och PAH) försvann detta samband. Författarna menar att studien inte stödjer hypotesen att kristallin kvartsexponering är kausalt associerat med en ökad risk för lungcancer. Författarna konkluderar att andra riskfaktorer som radon, arsenik, PAH, asbest, dieslavgaser och rökning påverkar lungcancerrisken (35). Författarna skriver att yrket med högst kvartsexponering (median $4,8 \text{ mg/m}^3 \times \text{år}$, i volframgruvor) hade samtidigt en hög exponering för radon, yrken med måttlig kvartsexponering (i tenngruvor och vid keramiskt arbete var medianexponeringen 2,6 och den kumulativa exponeringen $2,1 \text{ mg/m}^3 \times \text{år}$) hade samtidig hög exponering för PAH (keramikarbete) och arsenik (tenngruvor). I yrket med lägst exponering (median $0,2 \text{ mg/m}^3 \times \text{år}$) sågs ingen ökad lungcancerrisk, varken med eller utan justeringar (35).

En studie analyserade olika histologiska typer av lungtumörer bland lungcancerpatienter vid två franska universitetssjukhus (1997-2006). Man såg signifikanta samband mellan adenocarcinom i lunga, men inte andra histologiska typer, och tidigare exponering för bland annat kvarts (104).

Birk *et al.* studerade dödligheten mellan 1985-2005 i en tysk kohort från porslinsindustrin. Man fann ingen ökad dödlighet i lungcancer, $\text{SMR}=0,7$ (95% KI 0,56–0,89) (20). Enligt författarna är detta en av de största kohorterna av porslinsarbetare och inkluderade 8200 män och 9300 kvinnor. Författarna menar vidare att kvartsdammsexponeringen i denna studie (tidsfönster 1985-1987) är mer relevant för moderna industriförhållanden jämfört med många tidigare studier. Nackdelar som påpekas av författarna är att kohorten var relativt ung, samt att uppföljningsperioden var kort. Samma kohort porslinsarbetare undersöktes i en studie från 2011 (95). Syftet var att kvantifiera silikos- och lungcancerrisken bland porslinsarbetare som exponerats för respirabel kristallin kvarts. Exponering för $>4 \text{ mg/m}^3 \times \text{år}$ (kumulativt) eller mer än $0,15 \text{ mg/m}^3$ (medel) var starkt relaterat till ökad silikosrisk (ILO-klassificering $\geq 1/1$), men inget dos-responssamband sågs för ökad lungcancerrisk.

I en artikel från 2011 studerades yrkesmässig exponering och lungcancer bland kinesiska icke-rökare i Hong Kong. Studien inkluderade 132 lungcancerfall och 536 kontrollpersoner utan cancer. En signifikant ökad risk för lungcancer observerades för yrken med exponering för kvartsdamm. Vid kvartsdammsexponering var den ökade lungcancerrisken associerad med anställningstid. Separata analyser gjordes för risken för adenocarcinom. En signifikant ökad oddskvot (2,9, 95% KI 1,1–7,7) observerades för arbetare som exponerats för kvartsdamm. Författarna menar att studien stödjer en oberoende effekt av kristallin kvarts gällande lungcancerrisk bland icke-rökare (139).

En studie från 2011 undersökte orsaksspecifik dödlighet i en italiensk kohort med silikospatienter. I studien ingick arbetare som fått ersättning för silikos mellan 1943 och 1986 (kriterier för ersättning var röntgenologiskt fastställt silikos, verifierad yrkesmässig exponering för kiseldamm och en minskad möjlighet att arbeta som översteg 10%, motsvarande en minskning i lungfunktion med 35%). Kohorten inkluderade 2034 män med silikos. Uppföljningsperioden var från januari 1987 till december 2006. I studien observerades en signifikant ökning av dödlighet i cancer i luftstrupen, luftrör och lunga, tuberkulos och levercirros. För murare/stenhuggare observerades en ökad risk för lungcancer, tuberkulos och levercirros, för gruvarbetare sågs en ökad risk för icke-maligna luftvägssjukdomar, KOL och strupcancer (117). Studien hade inte tillgång till data om rökvanor.

En studie på granitarbetare i Vermont, USA, från 2010, undersökte kvarts-exponering och dödlighet i lungcancer, njurcancer, andra njursjukdomar, silikos och andra sjukdomar i andningsorganen. Totalt 7052 arbetare anställda mellan 1947 och 1998 ingick i studien. Dödligheten (SMR) i lungcancer var 1,4 (95% KI 1,2–1,5), i silikos 59 (95% KI 45–77), i tuberkulos 22 (95% KI 18–26) och i annan lungsjukdom 1,7 (95% KI 1,5–2,0). Ingen ökad dödlighet sågs för njurcancer eller annan njursjukdom. Ett signifikant samband mellan kumulativ kvarts-exponering observerades för silikos samt för annan sjukdom på andningsorganen. Exponeringen för kvarts var högre innan 1940 och i studien fann man ett starkt samband mellan kvartsexponering och dödlighet i silikos bland män födda före 1925. Man fann inga starka bevis för ett samband mellan kvartsexponering och lungcancer när man gjorde en dos-respons analys. Därför ansåg författarna att den ökade dödligheten i lungcancer istället berodde på rökning eller annan exponering som inte relaterade till yrket (142).

Studier med dos-responsdata för lungcancer som i huvudsak är publicerade efter IARC:s bedömning, 1997

Checkoway och medarbetare rapporterade ett tydligt dos-responssamband mellan exponering för kristallin kiseldioxid (i huvudsak kristobalit) och dödlighet i lungsjukdomar och lungcancer (33). Kohorten bestod av 2342 arbetare från en kiselgurfabrik i Lompoc, Kalifornien. Data från 5709 mätningar gjorda under 1962–1988 erhöles från företaget. Mätdata före 1962 var baserat på partiklar medan analyser efter 1962 mättes som gravimetriska mängder av totaldamm eller respirabel dammkoncentration. Man fann en ökad dödlighet i icke-maligna lungsjukdomar (SMR 2,0, 95% KI 1,6–2,6) och en mindre men ökad risk för dödlighet i lungcancer (SMR 1,3, 95% KI 1,0–1,6). Författarna fann ett dos-responssamband för icke-maligna lungsjukdomar och både respirabelt damm och respirabelt kristallin kvarts, efter 15 år (främst silikos och dess följsjukdomar). För kvartskoncentrationer lägre än $0,5 \text{ mg/m}^3$ var den relativa risken 1,0; för $0,5 < 1,1 \text{ mg/m}^3$ 2,04; för $1,1 < 2,1 \text{ mg/m}^3$ 1,96; för $2,1 < 5,0 \text{ mg/m}^3$ 3,2; koncentrationer på mer än $5,0 \text{ mg/m}^3$ gav en relativ risk på 5,4. Ett mindre tydligt dos-responssamband observerades för lungcancer och respirabelt kvarts (för $\leq 0,5$

mg/m³ 1,0; för 0,5–<1,1 mg/m³ 0,96; för 1,1–<2,1 mg/m³ 0,77; för 2,1–<5,0 mg/m³ 1,3; för ≥5,0 mg/m³ 2,2) (33).

Steenland och Sanderson undersökte 4027 arbetare i sandindustrin i en dos-responsanalys. Kvantitativa beräkningar av kvartsexponering gjordes för varje arbetare över tid och yrke via en yrke-exponeringsmatris. Personliga mätdata för respirabel kvarts fanns tillgängliga för perioden 1974-1988. Exponeringsnivåer beräknades för fyra exponeringskategorier och tio yrkeskategorier. Tidigare exponeringsnivåer extrapolerades bakåt i tiden från år 1974. Uppföljningen gjordes via dödsorsaksregistret. En mer detaljerad dos-responsanalys utfördes i en fall-kontrollstudie inom kohorten. Det fanns begränsade data gällande rökning i kohorten, men där data fanns användes dessa till att gälla hela kohorten. Kohorten bestod av 99% män varav 24% var avlidna. Uppföljningstiden var i medeltal 24 år. Anställningstiden var (medel) 9 år (men 30% var anställda mer än 10 år). SMR (standardiserad dödlighetskvot) för tuberkulos var 3,4 (95% KI 1,1–7,9), för lungcancer 1,6 (95% KI 1,3–1,9), för silikos 66 (95% KI 33-120), och för hjärtsjukdom 1,22 (95% KI 1,1–1,4). Dos-responsanalysen visade SMR för lungcancer 1,4 (>0-0,10 mg/m³ x år), 1,3 (>0,1-0,51 mg/m³ x år), 1,6 (>0,51–1,3 mg/m³ x år) och 2,4 (>1,28 mg/m³ x år) ("lagged" 5 år, USAs befolkning som referens) (130). Data gällande rökning visade att kohorten rökte lite mer än USAs befolkning (baserat på rökingsdata från 1987), speciellt bland yngre arbetare, men författarna menar att detta bara bidrar till 10-20% av den ökade risken för lungcancer. Arbetare inom sandindustrin har sannolikt inte någon annan exponering. Studien visade en överrisk för lungcancer på 60% jämfört USAs befolkning (SMR=1,60, 95% KI 1,3–1,9).

En svensk studie från 2012 undersökte sambandet mellan kvarts och lungcancer i en kohortstudie. Sammanlagt 3045 arbetare som arbetat minst 1 år under åren 1913-2005 från tio svenska järngjutier ingick i studien. Insjuknande i lungcancer analyserades mellan åren 1958-2004. En signifikant ökad risk för insjuknande i lungcancer noterades, SIR 1,6 (95% KI 1,2–2,1). Ingen skillnad i risk sågs mellan olika exponeringsgrupper (kort- respektive långtidsexponering), men vid 20 års latenstid sågs en signifikant ökad risk för insjuknande i lungcancer i grupperna som exponerats 10-19 år samt >20 år (SIR 2,4, 95% KI 1,1–4,3, respektive SIR 1,7, 95% KI 1,1–2,6). Författarna såg inga dos-responssamband med kumulativ kvartsexponering. Data för rökvanor bland arbetarna saknades i studien (148).

En epidemiologisk studie visade en ökad dödlighet i lungcancer bland amerikanska sandexponerade arbetare. Åtta sandproducerande företag och totalt 2670 män som hade arbetat i minst tre år i något av företagen ingick i studien. Man såg en signifikant ökad dödlighet i tuberkulos, lungsjukdomar och lungcancer efter mer än 20 års exponering. Dödligheten i silikos var stor i gruppen med anställda före 1940. Den högre lungcancermortalitet som observerades berodde på öknings i fyra företag. I resterande företag var lungcancerdödligheten inte ökad, däremot var mortaliteten i silikos högre i dessa (90). Fördelen med att studera arbetare inom sandproducerande företag är att det finns få confounders (ingen arsenik, nickel, radon eller polyaromatiska kolväten (PAH)) och ett mycket högt kvarts-

innehåll i mineralen (vanligen över 98%). Enligt författarna var exponeringsbedömningarna relativt säkra och man hade information om rökvanor. En uppdaterad studie av de amerikanska sandföretagen från 2005, visade att oddskvoten ökade med ökad kumulativ exponering och medelxponering för kvarts. Dödligheten i silikos var starkt exponeringsrelaterad och oddskvoten ("lagged" 15 år) var vid kumulativ exponering (relativt till lägsta exponeringsgruppen, $\leq 0,7 \text{ mg/m}^3 \times \text{år}$) 2,2 vid $0,7\text{--}1,8 \text{ mg/m}^3 \times \text{år}$, 4,3 vid $1,8\text{--}5,1 \text{ mg/m}^3 \times \text{år}$, och 5,5 vid $> 5,1 \text{ mg/m}^3 \times \text{år}$. Data för lungcancer, se tabell 9a. Man hade justerat för asbestexponering och rökning. (91).

I en studie bland nederländska arbetare sågs en ökad relativ risk för lungcancer i gruppen som exponerats längst och med högst kumulativ kvartsexponering. Den förhöjda risken för lungcancer var 1,7 (95% KI 1,1–2,4) för 26–51 års exponering mot ingen exponering och 1,5 (95% KI 0,93–2,3) för nivåer ≥ 3 mot $< 3 \text{ mg/m}^3 \times \text{år}$. Författarna menar, att trots försök att minska nivåerna av kvarts i arbetsmiljön kan halterna fortfarande vara höga (speciellt inom byggnadssektorn). I studien hade man justerat för rökning och resultaten verkade inte ha influerats av asbestexponering. Författarna anser att kvarts ska betraktas som en human carcinogen (109).

Sambandet mellan lungcancer och kvartsexponering bland 5115 keramiktillverkare i norra England, Stoke-on-Trent, studerades. Arbetarna var födda mellan 1916 och 1945 och 80% hade påbörjat anställningen innan 1970. Totalt 88 arbetare (1,7%) hade diagnosen lungcancer i dödsattesten. För 83% av kohorten fanns tillgång till lungröntgenbilder. För lungcancer beräknades SMR till 1,9 (95% KI 1,5–2,4) med Englands befolkning som referens och till 1,3 (1,0–1,6) med invånarna i Stoke-on-Trent som referens (37). Femtiofyra av lungcancerfallen studerades i en fall-kontrollstudie och man såg då ett dos-responssamband med intensitet i exponering men inte med anställningstid (37).

Studier med poolade data/meta-analyser/översiktsartiklar där data från flera av de ovan nämnda originalartiklarna kan ingå. Se även tabell 5.

En studie från år 2000 undersökte dos-responssambandet för kvarts, silikos och lungcancer (53). Undersökningen baserades på två studier publicerade 1997 och ger en kvantitativ meta-analys för lungcancer i relation till kvartsexponering. Cancerdödligheten beräknades till 1,4 (SMR) vid en kumulativ exponering på $3 \text{ mg/m}^3 \times \text{år}$ (12% ökad risk per $\text{mg/m}^3 \times \text{år}$). Författaren sammanfattar att lungcancer risken vid en livstidsexponering på $0,1 \text{ mg/m}^3$ kan vara ökad med 30% eller mer (53). Data för lungcancer se tabell 9b.

I en poolad kohort (inkluderande data från 10 tidigare studier) med totalt 44 160 gruvarbetare och 21 820 kontroller studerades sambandet mellan kvartsexponering och lungcancer. Median kumulativ exponering varierade i de 10 studierna mellan $0,13$ och $11 \text{ mg/m}^3 \times \text{år}$ (guldgruvarbetare i USA respektive guldgruvarbetare i Australien). Median medelxponering för respirabel kvarts varierade mellan $0,05$ och $0,59 \text{ mg/m}^3$ (granitarbetare och guldgruvearbetare i USA respektive granit-

Tabell 7. Epidemiologiska studier med SMR (Standardiserad mortalitetskvot) för lungcancer som studerats i den poolade kohorten av Steenland *et al.* (129).

Studie	SMR
Kiselgurarbetare, USA	1,3 (1,0–1,6)
Granitarbetare, Finland	1,4 (1,0–2,0)
Granitarbetare, USA	1,2 (1,0–1,3)
Sandarbetare, USA	1,6 (1,2–1,9)
Keramikarbetare, Kina	1,1 (0,84–1,4)
Tennarbetare, Kina	2,1 (1,7–2,6)
Volframarbetare, Kina	0,63 (0,53–0,75)
Guldgruvearbetare, Sydafrika	-
Guldgruvearbetare, USA	1,2 (1,0–1,4)
Guldgruvearbetare, Australien	1,8 (1,5–2,1)
Alla (utom guldgruvearbetare, Sydafrika)	1,2 (1,1–1,3)

arbetare i Finland). En analys av dödligheten i silikos resulterade i oddskvoten 1,0; 3,1 (2,5–4,0); 4,6 (3,6–5,9); 4,5 (3,5–5,8) och 4,8 (3,7–6,2) för kvintilerna av kumulativ exponering för fallen. Dödlighet i silikos och exponeringstid visade ingen trend; oddskvoter 1,0; 1,3 (1,0–1,6); 1,8 (1,4–2,3); 1,4 (1,1–1,7); 1,2 (0,89–1,5). Författarna menar att data är heterogena och att det högsta värdet för sydafrikanska guldgruvearbetare kan bero på confounding av radon. Författarna fann en positiv monoton dos-responstrend för lungcancer vid kumulativ exponering, (kategoriska) oddskvoter 1,0, vid $<0,4 \text{ mg/m}^3 \times \text{år}$; 1,0 (0,85–1,3), vid $0,4\text{--}2,0 \text{ mg/m}^3 \times \text{år}$; 1,3 (1,1–1,7), vid $2,0\text{--}5,4 \text{ mg/m}^3 \times \text{år}$; 1,5 (1,2–1,9), vid $5,4\text{--}13 \text{ mg/m}^3 \times \text{år}$; 1,6 (1,3–2,1), vid $>13 \text{ mg/m}^3 \times \text{år}$, (poolade resultat). Data för rökning saknades (129). De olika studiernas SMR för lungcancer visas i tabell 7.

Lacasse (2009) och medarbetare såg en ökad relativ risk för lungcancer vid ökad kumulativ exponering för kvarts i en meta-analys av dos-responssambandet. Studierna var justerade för rökning. Författarnas slutsats var att kvarts är en lungcarcinogen. Ett tröskelvärde (exponeringsvärde över vilken risken för lungcancer ökar) beräknades till $>1,8 \text{ mg/m}^3 \times \text{år}$ (84). I meta-analysen ingick studier publicerade 1997 eller senare. Data för lungcancer se tabell 9b.

Bland de epidemiologiska studier som finns publicerade observeras ofta en högre risk för lungcancer bland arbetare med silikos. Vissa studier som visar på en ökad risk för lungcancer vid kvartsexponering indikerar att detta främst involverar de grupper som har högst kumulativ exponering vilket tolkades som ett tröskelvärde av författarna (en exponeringsnivå under vilken man inte utvecklar lungcancer) (24). De flesta studier visar en riskökning för lungcancer som oftast är mindre än dubblerad för den högst exponerade gruppen ($>3\text{--}5 \text{ mg/m}^3 \times \text{år}$). Enligt många forskare tyder detta på att kvarts är en svag carcinogen (109, 129).

I en sammanfattande studie av europeiska epidemiologiska studier från 2009 indikeras en låg eller ingen risk för lungcancer bland icke-silikospatienter (108). Minst två riskbedömningar (HSE 2003 och SCOEL 2003) baseras på antagandet att exponering som inte leder till silikos inte heller utgör någon signifikant risk för att utveckla lungcancer (60, 120). Flera kohortstudier har rapporterat en relativ risk för lungcancer på 1,3–1,4 bland kvartsexponerade arbetare (84, 129, 145). Om man inkluderar arbetare med verifierad silikos blev den relativa risken högre, 1,7–2,7 (84, 129, 145).

Erren och medarbetare utförde en meta-analys på 11 epidemiologiska studier. Bland de studier där lungcancer hos kvartsexponerade individer utan silikos studerats var endast 3 justerade för rökning. Den sammantagna relativa risken enligt dessa tre studier var 1,0 (95% KI 0,8–1,3). De övriga åtta studierna, som inte justerats för rökning, gav en liten ökad relativ risk för lungcancer, 1,2 (95% KI 1,1–1,4). Författarna menar att studien inte kan klarlägga om kvartsexponering utan silikos kan orsaka lungcancer (51). Analysen baserades till stor del på studier gjorda före 1997.

Sambandet mellan kvartsexponering och lungcancer bland europeiska arbetare med silikos studerades. Den sammantagna relativa risken från sju kohorter och en fall-kontrollstudie var 1,7 (1,4–2,2). Denna studie stödjer sambandet mellan silikos och lungcancer. Även sambandet mellan kvartsexponering och lungcancer utan silikos studerades. Den sammantagna relativa risken från kohorter med arbetare där silikosförekomst inte beaktats var 1,3 (95% KI 1,2–1,3) (24 studier) och för fall-kontrollstudier 1,4 (95% KI 1,2–1,7) (13 studier). Den relativa risken för lungcancer i två studier bland arbetare utan silikos var 1,1 (95% KI 0,87–1,6) respektive 0,97 (95% KI 0,7–1,4) (108). Den lägre relativa risken för exponerade utan silikos kan vara relaterad till en lägre exponeringsnivå eller osäkerhet i data. Sammanfattningsvis konkluderar författarna att sambandet mellan silikos och lungcancer är klart, men om kvartsexponering kan ge cancer utan silikos är fortfarande oklart (ingen signifikant ökning kunde visas, men resultaten baserades bara på två studier) (108).

Exponeringsförhållanden som kan modifiera sambandet mellan kristallin kvarts och lungcancer inkluderar bland annat sammansättningen av dammblandningen, samverkan med andra kända eller troliga lungcarcinogener, total mängd inandad damm, koncentrationen av kvarts i dammet, typ av kristallin kisel-dioxid samt yt-karak-tären hos kvartspartiklarna (40). Dammets egenskaper kan också skilja sig beroende på den geologiska källan samt kan förändras under den industriella processen. Generella svårigheter med epidemiologiska studier gällande kvarts-dammsexponering är bland annat begränsad tillgång till historiska exponerings-data, justering för eventuella confoundingfaktorer (till exempel cigarettrök vad gäller lungcancer-risk) (39).

De epidemiologiska studier som ingick i IARCs bedömning 1997 av carcinogenicitet inkluderade yrken i gruvor, stenbrott, granit- och skifferindustri, keramikarbete, industrier som bearbetar kiselgur samt gjuteriarbete. I många av dessa industrier finns annan samtidig exponering, t.ex. i de flesta gruvor finns bergarter

som innehåller uran och därmed en frisättning av radongas. Störst vikt gavs åt de studier som hade få/inga confounders och som skattat dos-responssamband (72). IARC:s beslut att klassa kvarts som en Grupp 1 carcinogen (cancerframkallande för människa) har delvis fått kritik. Vissa menar att beslutet bygger på studier som inte kunnat se dos-responssamband samt att den ökade risken att få lungcancer är så liten att den kan bero på confounding eller andra livsstilsfaktorer (55, 125). Gamble tar i sin artikel från 2011 bara upp det material som ingick i IARC:s bedömning 1997 och inkluderar inte senare gjorda studier. Därmed belyser artikeln inte det aktuella kunskapsläget vilket gör att dess värde är begränsat. Flertalet studier som tillkommit efter IARC:s klassificering 1997 har visat på en ökad risk för lungcancer och IARC bekräftade 2009 sin klassificering av kvarts (134).

Sammanfattning sambandet kvarts, silikos och lungcancer

Det finns många studier som visar på en ökad risk för lungcancer vid kvarts-exponering. Risken förhöjs när man bara tar med arbetare med silikos. Det är fortfarande oklart om arbetare utan silikos har en förhöjd risk för lungcancer, då de fåtal studier som undersökt detta, och som justerats för rökning, inte visar någon ökning eller en icke signifikant ökning. Detta kan bero på att få studier med relevant justering för rökning har studerat detta eller att det inte finns någon ökad risk. I IARC:s slutsats nämns inte silikos som en viktig faktor för sambandet med lungcancer, dock diskuteras detta i huvuddokumentet och det konstateras att sambandet mellan silikos och lungcancer har observerats i flertalet studier (72). Det föreligger således inga starka epidemiologiska belägg för att lungcancer uppkommer utan föregående silikos, men data utesluter inte heller en risk.

Checkoway och Franzblau diskuterar i en artikel från 2000 om det ens är möjligt att på bas av epidemiologiska studier svara på frågan om silikos krävs för en ökad lungcancer-risk bland kvartsexponerade arbetare (31). Författarna menar att det är en stor osäkerhet kring diagnosticeringen, där vanlig röntgenundersökning kan vara relativt okänslig vid detektion av små lungförändringar i ett tidigt stadium av sjukdomen. De menar vidare att epidemiologiska studier som vill studera lungcancer-risken vid låga exponeringar av kristallin kvarts bör inkludera stora populationer med breda exponeringsgrupper (inklusive låga och höga nivåer). Författarna konkluderar att det är för tidigt att dra slutsatsen att silikos krävs för lungcancer vid kvartsexponering och att man bör separera silikos och lungcancer, då deras effekter inte behöver vara relaterade (31). Steenland diskuterar i en översiktsartikel om kvartsdamm att då silikos kan betraktas som en markör för hög kvartsexponering är det logiskt att tänka, om man antar att kvarts i sig kan orsaka lungcancer, att silikotiker borde ha en högre risk för lungcancer än icke-silikotiker, även om lungcancer är oberoende av silikos (127).

Annan cancer än lungcancer

Studier har visat ett samband mellan exponering för kristallin kvarts och cancer i matstrupen, mage, hud och skelett. Fynden har varit inkonsistenta (få studier, både positiva och negativa resultat) och i de flesta fall har det varit en kombinerad

exponering med andra riskfaktorer (24). Flera studier visar cancer i mage och matstrupen, se nedan.

En svensk studie från 2007 bland svenska arbetare i Bygghälsan undersökte risken för magcancer. Man såg att kvartsdammsexponering gav en signifikant ökad risk för magcancer vid måttlig eller hög exponering: incidenskvot (IRR) 1,2 (95% KI 1,0–1,4) respektive 1,3 (95% KI 1,0–1,7) (122).

En japansk studie från 2001 såg en icke-signifikant ökning av magcancer och cancer i matstrupen bland kvartsexponerade och silikospatienter. Man hade justerat för rökning (140).

Dödligheten i den tyska porslinsindustrin mellan 1985–2005 undersöktes i en kohortstudie med 17 644 arbetare (20). En ökad dödlighet i cancer i bukspotts-körteln observerades bland de manliga arbetarna, SMR 1,7 (95% KI 1,2–2,4). Även ökad dödlighet i levercancer och silikos observerades, SMR 2,0 (95% KI 1,3–2,9) respektive 7,2 (95% KI 2,3–17). Dödligheten i njurcancer var inte ökad. För kvinnor var endast dödligheten i diabetes ökad, SMR 1,7 (95% KI 1,1–2,7). Referensgrupper var Tysklands befolkning samt befolkningen i förbundslandet Bayern. En meta-analys gällande yrkesmässig exponering och cancer i bukspotts-körteln visade att exponering för kvartsdamm gav en icke-signifikant ökad risk (metarisk skattning) på 1,4 (95% KI 0,9–2,0) (102).

Autoimmuna sjukdomar

Yrkesmässig exponering för kristallint kvartsdamm har undersökts som en möjlig riskfaktor med avseende på flera systemiska autoimmuna sjukdomar, t.ex. reumatoid artrit, sklerodermi, och SLE (systemisk lupus erytematos). Yrkesgrupper där sjukdomarna förekommit är bland annat gruvarbetare, granitarbetare och stenhuggare (107). En svensk studie rapporterade ett starkt samband mellan kvartsexponering och SLE (23).

Kvinnor med diagnosen SLE i Boston undersöktes i syftet att bedöma risken för SLE och tidigare exponering för kvartsdamm (52). Via intervjuer samlades data för en detaljerad yrkeshistorik inklusive tidigare exponeringar för alla deltagare. I studien ingick 95 patienter och 191 kontrollpersoner matchade för ålder och etniskt ursprung. Ett dos-responssamband observerades för exponeringstid. Exponering för kvarts i mer än ett år var associerat med SLE (oddskvot 4,3; 95% KI 1,7–11), för exponering 1–5 år var oddskvoten 4,0 (95% KI 1,2–13) och exponering >5 år gav en oddskvot på 4,9 (95% KI 1,1–22). Rökning påverkade inte effekten. De vanligaste yrkena associerade med kvartsexponering i denna studie var tillverkning av tandformar (tandvårdslaboratorium), arbete med sandblåstring samt tillverkning av skurpulver.

En meta-analys av 16 studier från 2010 undersökte sambandet mellan yrkesmässig exponering för kvarts och sklerodermi. Den kombinerade estimatet för relativ risk (CERR) var 1,0 (95% KI 0,74–1,4) för kvinnor och 3,0 (95% KI 1,2–7,4) för män. För fall-kontrollstudier (nio) var CERR 2,2 (95% KI 1,7–3,3) och för kohortstudier (tre) 15 (95% KI 4,5–53). Författarna menar att kvartsexponering kan vara en signifikant riskfaktor för sklerodermi, framförallt bland män (89).

Sluis-Cremer och medarbetare undersökte ett eventuellt samband mellan silikos och reumatoid artrit i en fall-kontrollstudie bland sydafrikanska guldgruvearbetare. Författarna beräknade en oddskvot på 2,8 (95% KI 1,4–4,3) för reumatoid artrit bland silikosfall. Ingen signifikant skillnad i kumulativ dammexponering eller exponeringstid observerades och medelintensiteten i dammexponeringen var signifikant lägre för silikosfallen jämfört med kontrollerna. Författarna konkluderar att gruvarbetare med reumatoid artrit har en ökad risk att utveckla silikos (124).

Två svenska studier undersökte sambandet mellan kvartsexponering och reumatoid artrit (132, 133). En fall-kontrollstudie med 577 fall och 659 kontroller visade att personer som exponerats för kvarts hade en högre risk för reumatoid artrit (positiv för ACPA, antikroppar mot citrullinerade proteiner), oddskvot 1,7 (95% KI 1,1–2,5). Personer som hade arbetat med stenborrning hade en ytterligare högre risk (oddskvot 2,3 95% KI 1,2–4,7). En ännu högre risk sågs bland rökare och författarna menar att detta tyder på en interaktion mellan rökning och kvartsexponering.

En studie från 1993 undersökte 50 arbetare som jobbat på en skurpulverfabrik i Sevilla, Spanien. Pulvret innehöll 90% kiseldioxid. Trettitvå (64%) av arbetarna hade någon autoimmun sjukdom, vilket var en betydligt högre siffra än hos den allmänna befolkningen (116).

Njursjukdomar

Njursjukdomar har också rapporteras i samband med kvartsexponering. Ng och medarbetare studerade urinprov från granitarbetare. Arbetare med hög och lång exponering (> 10 år) för kvarts hade högre nivåer av beta-2-mikroglobulin, alfa-1-mikroglobulin och beta-N-acetyl-glukosaminidas jämfört med oexponerade kontrollpersoner, vilket kan tyda på njurtoxicitet. Vidare studerade författarna granitarbetare med silikos (ILO-klassificering $\geq 1/0$) och fann att arbetare med silikos hade de högsta nivåerna av beta-2-mikroglobulin, alfa-1-mikroglobulin och beta-N-acetyl-glukosaminidas jämfört med gruppen utan silikos (98).

En fall-kontrollstudie från 2011 rapporterade att kvartsexponering var associerad med en 40% ökad risk för kronisk njursjukdom (oddskvot = 1,40, 95% KI 1,04–1,89). Fallen var patienter med nyligen diagnosticerad kronisk njursjukdom, kontrollerna valdes slumpmässigt och matchade fallen i ålder och kön. För både patienter och kontroller utfördes intervjuer gällande tidigare yrkesmässig exponering. Förutom generella frågor kring sand- eller kvartsexponering samt anställning vid industrier med potentiell exponering, tillfrågades även arbetarna för varje rapporterat yrke om de exponerats för sand eller kvarts vid minst 5 tillfällen. Kvartsexponeringen bedömdes sedan individuellt och för varje jobb beräknades ett kvalitativt dosestimat. Studien innehöll inga kvantitativa data. Kronisk njursjukdom inkluderade i studien följande diagnoser: diabetes med njurpåverkan, hypertensiv njur- och hjärtsjukdom, kronisk glomerulonefrit, nefrit och nefropati, njursvikt, njurskleros, pyelonefrit. Kumulativ medexponering för kvarts var signifikant högre bland exponerade fall jämfört med exponerade kontrollpersoner (33 jämfört med 25 år). Jämfört med oexponerade kontrollpersoner var odds-

kvoten 1,20 (95% KI 0,77–1,9) för personer som låg under medelvärdet för exponeringstid och 1,8 (95% KI 1,1–2,7) för de som låg över (146).

I en översiktsartikel från 2005 undersöktes tillgängliga dos-responsdata för kvarts och njursjukdom. Den ökade risken att dö eller insjukna vid 75 års ålder i njursjukdom studerades vid exponering för 0,1 mg/m³ respirabel kristallin kisel-dioxid under 45 år (livstidsexponering). Den ökade (absolut/excess) risken för njursjukdom var 0,8–9,7%, baserat på data från tre kohorter. Excess risk för njursjukdom (end-stage) skattades till 5,1% (2,2–7,3% baserat på en kohortstudie) (127).

En epidemiologisk studie bland amerikanska sandexponerade arbetare, totalt 2670 män vid åtta sandproducerande företag, såg en ökad dödlighet i njursjukdomar bland arbetare anställda i mer än 10 år (90).

Njursjukdom och artrit i samband med kvartsexponering studerades i en kohort med 4626 kvartsexponerade arbetare inom sandindustrin. Författarna fann en ökad dödlighet i akut njursjukdom (SMR) 2,6 (95% KI 1,5–4,2), kronisk njursjukdom 1,6 (95% KI 1,1–2,2) och artrit 4,4 (95% KI 2,8–6,5). Författarna fann en förhöjd incidens för slutstadium av njursjukdom (end-stage renal disease) standardiserad incidenskvot 2,0 (95% KI 1,3–3,0), där incidensen var högst för glomerulonefrit (njurinflammation), SIR 3,9 (95% KI 1,6 – 7,9). Man fann också ett signifikant dos-responssamband mellan kumulativ exponering och utveckling av njursjukdom (131).

Hjärtsjukdom

En studie från 2007 visade en ökad dödlighet i ischemisk hjärtsjukdom bland svenska gruvarbetare och andra arbetare som exponeras för kvarts. Författarna menar att det dock inte är klarlagt om ökningen bara beror på kvartsexponering eller om andra faktorer kan ha bidragit (147). Inflammation i lungan diskuteras som en möjlig orsak och stöds av sambandet mellan hjärtsjukdom och den inflammation som orsakas av inhaleda partiklar (101).

Steenland och Sanderson undersökte 4027 arbetare i sandindustrin i en dos-responsanalys. SMR (standardiserad dödlighetskvot) för hjärtsjukdom var 1,2 (95% KI 1,1–1,4) (130). Studien refereras mer i detalj under rubriken ”Studier med dos-responsdata för lungcancer som i huvudsak är publicerade efter IARC:s bedömning 1997”.

Totalt 1130 män med silikos identifierades i det svenska slutenvårdsregistret och dödligheten jämfördes med totalbefolkningen. En ökad dödlighet i ischemisk hjärtsjukdom observerades (SMR 1,5, 95% KI 1,4–1,8) (23), som sannolikt inte var sekundär till silikos eftersom denna sjukdom oftast (88%) uppträdde senare.

Andra luftvägssjukdomar

Studier har också visat ett samband mellan kvartsexponering och emfysem, KOL och tuberkulos (34, 65, 110, 115).

Att vara sjuk i silikos ger en ökad känslighet att insjukna i tuberkulos, men även yrkesmässig kvartsexponering som inte orsakat silikos ökar risken för tuberkulos

(86). Enligt svenska Smittskyddsinstitutet bär en tredjedel av jordens befolkning på tuberkulosbakterien, 9 miljoner insjuknar varje år och ca 2 miljoner dör av sjukdomen. I Sverige har en tidigare minskning av sjukdomen på senare år planat av (<http://www.smittskyddsinstitutet.se/sjukdomar/tuberkulos/>, mars 2012). Man har sett en ökad risk av lungtuberkulos bland patienter med silikos även i områden där tuberkulos är ovanligt. En studie av guldgruvearbetare i Sydafrika fann att 15% av kohorten (178 av 1153) utvecklade tuberkulos mellan 1984-1991 (42). Totalt 418 män hade silikos klassad som huvudkategori 1 enligt ILO-klassificeringen, 355 som kategori 2 och 45 som kategori 3 (totalt 818). Tuberkulos diagnosticerades bakteriologiskt, röntgenologiskt, med tuberkulin-hudtest samt i vissa fall histologiskt. Tjugotre arbetare av 335 utan silikos och 155 arbetare av 818 med silikos utvecklade tuberkulos, 7 respektive 19%. Den relativa risken för män med silikos att utveckla tuberkulos var 2,8 (95% KI 1,9–4,1) jämfört med män utan silikos. Arbetare med silikos klassad i en högre kategori hade en ytterligare ökad risk för att insjukna i tuberkulos (för silikos i kategori 3 var den relativa risken 6,3, för silikosfall i kategori 1 var risken 2,2). Författaren menar att studien visar en ovanligt hög risk för tuberkulos som kan förklaras med högre ålder och enbart män i kohorten jämfört med allmänna befolkningen. Den viktigaste faktorn tros vara den regelbundna övervakningen och rapporteringen av tuberkulos bland arbetarna jämfört med allmänna befolkningen (42).

En svensk studie från 1986 studerade silikos och risken för lungcancer och tuberkulos bland silikosfall i det svenska pneumokoniosregistret (1959-1977). Författarna observerade en högre risk att utveckla lungcancer i kategorin ”gruv-arbetare, tunnelarbetare, stenbrytningsarbetare” (dödlighet 1,3, incidens 2,1 jämfört med kontrollpersoner). En ökad risk för tuberkulos bland silikosfall observerades också (29 fall av tuberkulos bland silikosfallen jämfört med 1 fall bland kontrollerna) (150).

Man har även visat ett samband mellan silikos, hiv-infektion och tuberkulos. En retrospektiv kohortstudie bland 1374 hiv-positiva och 2648 hiv-negativa kvartsexponerade gruvarbetare i Sydafrika visade att tuberkulosincidensen var 4,9 och 1,1 per 1000 personår bland hiv-positiva respektive hiv-negativa arbetare. Författarna menar att den höga prevalensen för tuberkulos bland hiv-positiva gruvarbetare kan beskrivas som en multiplikativ effekt av hiv-infektion och silikos (41).

Kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) har rapporterats i samband med kvarts-exponering. En översiktsartikel från 2003 studerade litteraturen kring KOL för att undersöka om kvarts vid låga nivåer, som inte orsakar silikos, kan orsaka KOL (66). Bland arbetare som exponerats för kvarts kan lungfibros och tuberkulos bidra till luftvägsobstruktion. Flera epidemiologiska studier har rapporterat ett dos-responssamband mellan minskad FEV₁ och FEV₁/FVC och kumulativ kvartsexponering både bland rökare och bland icke-rökare, samt bland arbetare utan silikos (medelnivåer för kvarts låg mellan 0,1 till 0,2 mg/m³). Samtidig rökning visades förvärra effekten av kvartsdamm. Värdena var korrekterade för ålder, längd och rökning. Författarnas slutsats var att kronisk exponering för låga nivåer kvartsdamm (som inte orsakar funktionsnedsättande silikos) kan leda till emfysem och

kronisk bronkit och luftflödesobstruktion, även vid avsaknad av röntgenologiska tecken på silikos (66). Studier gjorda på sydafrikanska guldgruvearbetare som påbörjat arbete mellan 1936 och 1943 visade att den kombinerade effekten av rökning och kvartsexponering i högre grad resulterade i död orsakat av KOL än bland icke-rökare (alla avlidna var rökare). Resultaten indikerade att den kombinerade exponeringen av rökning och kvartsdamm verkade synergistiskt för att orsaka KOL (62). Författarens slutsats var att arbetare som exponeras för kvartsdamm och röker har en högre risk att dö i KOL jämfört med rökare som inte exponerats för kvartsdamm.

Förändringar i lungfunktionen studerades i en grupp svenska granitarbetare. Förtiofem arbetare som hade undersökts 1976 följdes upp 1988 och jämfördes med kontrollpersoner utan exponering. En statistiskt signifikant minskning i koncentrationen totaldamm, respirabelt damm och respirabelt kiseloxid från perioden före 1976 till perioden 1976-1988 observerades (respirabelt kiseloxid före 1976 var 0,21 mg/m³ och minskade till 0,16 mg/m³ 1976-1988). Fem av arbetarna hade FEV₁-värden mindre än 80% av förväntat värde (alla var rökare eller f.d. rökare). En man hade mycket försämrad lungfunktion med både restriktivt/obstruktivt mönster och en minskning av "transfer faktor" överensstämmande med silikos. En annan hade röntgenfynd som tecken på silikos samt en minskning av statisk "compliance". Fyra arbetare uppvisade obstruktion, men hade normalt gasutbyte. Jämfört med kontrollgruppen hade granitarbetarna signifikant lägre FEV₁/VC (forcerad expiratorisk volym under första sekunden/vitalkapacitet), FEF₅₀ (forcerat expiratoriskt flöde när 50% av FVC återstår) och större lutning i fas III i kväveursköljningstest. Under 12 år hade FEV₁ minskat med 4,6%, FEV₁/VC med 5,4%, MEF (maximalt expiratoriskt flöde, PEF) med 8% och FEF₅₀ med 13,7%, jämfört med kontrollgruppen. Förändringen i lungfunktionen korrelerade dock inte signifikant med inandad respirabel kvarts eller med ålder och rökning. Författarna menar att luftvägsobstruktion kan uppkomma oberoende av och föregå silikos (88).

Djurdata

Ett stort antal djurstudier har gjorts för att studera effekter av kvarts. Långtidsstudier på djur har visat lungtoxicitet, påverkan på lungvikten, lungfibros, förändrat kollageninnehåll, celltoxicitet och biokemiska förändringar i lungan samt försämrad fagocytos i alveolära makrofager (39). Långtidsexponering av kvarts i råttor har också visat signifikanta ökningar av adenocarcinom och skivepitelcancer i lunga i de flesta djurförsök. Man har funnit stora skillnader i känslighet mellan djurarter; i råttor är kvarts klart cancerframkallande, medan möss och hamstrar uppvisar mindre känslighet (39, 45, 72).

Korttidsexperiment sammanfattade av CICAD: råttor exponerades för 12-50 mg kvarts (Min-U-Sil med en partikeldiameter < 5 µm) genom intratrakeal instillation under 20-30 dagar. Exponeringen orsakade celltillväxt, samt ökning av vatten-, protein- och fosfolipid-nivåer och granulombildning i lungan. En inhalationsstudie med kvartspartiklar (aerodynamisk diameter 3,7 µm) i råttor orsakade lunginflammation och försämrad "clearance funktion" i alveolära makrofager. Progressiva lungförändringar observerades inom en månad efter 3 dagars exponering för 100

mg/m³ kvarts i aerosol. Förändringarna utvecklades till pneumonit efter 2 månader. Apoptotiska celler observerades i lavage från råttor som exponerats för kvarts 2,5–22,5 mg (intratrakeal instillation), 1–56 dagar efter exponering (39).

En tvåårsstudie på råttor studerade effekten av inandad kiseldioxid av typen DQ-12 (87% alfa-kvarts). Fischer-344 råttor (50 honor och 50 hanner) inandades 1 mg/m³ kristallin kiseldioxid 6 timmar/dag, 5 dagar/vecka under 24 månader. Djuren avlivades sex veckor efter avslutad exponering. De kvartsexponerade djuren hade högre halter material kvar i lymfnoderna kring lungvävnaden, jämfört med råttor som exponerats för TiO₂-partiklar. Enligt författarna tyder detta på att kvartspartiklarna i högre utsträckning sprids till lymfnoder. Man såg cytologiska förändringar i bronkoalveolärt lavage samt en hämning av "clearance" funktionen. Andra fynd var inflammatoriska förändringar (leukocyter) och lungfibros, i 70 respektive 92% av de kvartsexponerade djuren. Nästan alla (95%) av kvarts-exponerade råttor hade bronkoalveolär hyperplasi. Keratiniserade skivepitelmeta-plasier observerades i 5 av 50 handjur och i 13 av 50 hondjur. En ökning av lungtumörer observerades, totalt 20 primära lungtumörer i 19 djur. 15 av 20 tumörer var av adenoid typ (94). CICAD har beräknat "human equivalent concentration" för LOAEL i studien (1 mg/m³) till 0,18 mg/m³ (39). Enligt CICAD finns det inte tillräckligt med dos-responsdata för råttor eller andra djur.

Lungtoxicitet och carcinogenicitet orsakat av olika dammpartiklar studerades i en djurstudie där kvarts användes som positiv kontroll (80). Kvarts i form av DQ12 (90% < 2,3 µm, 50% < 1,1 µm, 10% < 0,6 µm) späddes i fysiologisk saltlösning och gavs via intratrakeal instillation (0,3 ml suspension, 3 mg) en gång dagligen under 29 månader till 59 djur. Nästan hälften (40%) av djuren utvecklade lungtumörer jämfört med 0% bland kontrolldjuren. Vanligaste tumörtypen var bronkoalveolärt carcinom (26%) följt av skivepitelcancer (13%) och bronkoalveolärt adenom (11%). 43% av djuren hade bronkoalveolär hyperplasi och 43% preneoplastiska förändringar. Inflammation i lungan och fibros var andra fynd. Författarna menar att fynden bekräftar data från tidigare studier och att kvarts av typen DQ12 kan användas som positiv kontroll vid instillationsstudier (80).

Mutagenicitet, genotoxicitet

Flera undersökningar för att studera kvarts genotoxiska egenskaper har utförts i standardiserade mutagenicitetstester på bakterier, men få har visat positiva resultat. CICAD sammanfattar med slutsatsen att direkt genotoxisk effekt av kvarts varken har bekräftats eller uteslutits (39). En humanstudie utförd i Turkiet visar dosberoende ökad frekvens av mikrokärnor i epitelceller från näsa samt i lymfocyter från arbetare inom glasindustri, sandblästring och stenslipning som exponerats för kvartsinnehållande damm vid nivåer som överskrider det turkiska hygieniska gränsvärdet på 0,25 mg/m³ (43). Arbetarna hade till viss del skyddsutrustning, 86% bar andningsskydd och 74% använde handskar. Alla arbetare exponerades för damm innehållande 70–100% kvarts. Mikrokärnor har för några carcinogener visats vara prediktiva för senare canceruppkomst (21). Detta har inte undersökts för kvarts.

CICAD sammanfattar ett flertal studier gällande genotoxicitet av kvarts. *In vitro* har DNA-strängbrott och förekomst av mikrokärnor påvisats, ibland vid relativt höga koncentrationer (upp till 30 000 µg/ml). Även positiva resultat för celltransformation *in vitro* har observerats. Studier har visat DNA-skada (med comet assay) i lungfibroblaster mellan 17 och 103 µg/cm² (39). *In vivo* har HPRT-mutationer detekterats i råtta (alveolära epitelceller) efter intratrakeal instillation (5 och 100 mg/kg kroppsvikt) (39). Råttor som exponerats för kvarts (2,5 mg/råtta) hade högre nivåer 8-oxoguanin i lunga 7, 21 och 90 dagar efter exponering. Man fann även ökad inflammation och celltillväxt (96). En studie på kolarbetare har visat högre nivåer av oxidativa DNA-skador (8-oxoguanin) i perifera blodlymfocyter bland kolgruvarbetare jämfört med icke exponerade kontroller (119).

En översiktsartikel från 2011 sammanfattar *in vitro*-fynd från flera genotoxicitetsstudier gjorda på kristallin kiseldioxid. Resultaten visade att den beräknade dosen för en direkt/primär genotoxisk effekt var 60-120 gånger högre än dosen för en inflammatorisk effekt. Författarna menar att dessa data tyder på att inflammationen är drivkraften bakom den genotoxicitet som ses *in vivo* och som leder till cancer. Primär genotoxisk effekt av kvarts bör bara spela roll vid mycket höga nivåer av kvarts (22). Man kallade genotoxiciteten orsakad av inflammation för sekundär, och menar att dos-responskurvan vid sekundär genotoxicitet antas var icke-linjär och ha en tröskel som resultat av trösklar för aktivering av inflammation, samt som följd av uttömning av cellulära försvarsmekanismer. Primär genotoxicitet däremot, anses följa en linjär dos-responskurva (22).

Kriteriegruppens bedömning är att oxidativa DNA-skador är sannolika. Dessa orsakas av reaktiva syreprodukter (ROS) som bildas i samband med inflammatoriska processer.

Mutationsspektra i lungtumörer från arbetare med silikos undersöktes i en studie från 2000. Resultaten visade hög mutationsfrekvens i p53-genen, men författarna påpekar att mutationsmönstret skiljde sig jämfört med det som oftast förekommer i lungtumörer (dvs. i tumörer som inte orsakats av kvarts) (87).

Reproduktionseffekter

Data gällande reproduktiva eller utvecklingseffekter av kvarts har inte hittats i litteraturen.

Dos-effekt-/dos-responssamband

Silikos

En mängd arbetsmiljöstudier beskriver risken för silikos, och dos-responssamband har upprättats, se tabell 8a och b. Studierna är ofta baserade på röntgenologiska förändringar, vilket sannolikt ger en viss underdiagnostik, fr.a. vid lindrig sjukdom. För kronisk silikos är den gängse uppfattningen att risken kan uppskattas utifrån den kumulativa exponeringen. Akut silikos uppträder när halten är mycket hög (betydligt över nuvarande svenska gränsvärdet på 0,1 mg/m³). Dos-responssambandet för akut silikos är inte känt.

Ett flertal studier anger att en exponeringsnivå på 0,05 mg kvarts/m³ kan ge silikos, och i en del fall vid ännu lägre exponeringsnivåer om man varit exponerad under många år. Således anger Rosenman (114) att 0,8% av arbetare som exponerats för <0,05 mg/m³ hade silikotiska lungförändringar (ILO-klassificering $\geq 1/0$). Park *et al.* (105) beräknade en extra risk att insjukna i silikos (ILO-klassificering $\geq 1/0$) till 1,6% vid en medalexponering på 0,01 mg/m³ i 45 år. Vid en medalexponering på 0,05 mg/m³ var den extra risken 7,5%, och vid 0,1 mg/m³ 14%. Exponeringen var i huvudsak för kristobalit. Kreiss och Zhen (82) anger en prevalens på 10% vid medalexponering <0,05 mg/m³, eller att 20% hade silikos (ILO-klassificering $\geq 1/0$) vid en kumulativ exponering på 2 mg/m³ x år (vilket skulle innebära 0,05 mg/m³ vid 40 års yrkesexponering). Någon säker nedre gräns för kvartsexponering kan inte anges, men torde kunna relateras till den nivå som förmår orsaka den inflammation som ger silikos.

Dos-respons-kurva med brytpunkter har beskrivits, där riskökningen är starkare med ökande exponering ovanför brytpunkten. Figur 1 visar riskökningen för röntgenologiska förändringar tydande på silikos (ILO-klassificering $\geq 1/0$ eller $\geq 1/1$), baserat på data från fyra nyckelstudier (se tabell 8a). Brytpunkten ligger omkring 1-2 mg/m³ x år (vilket skulle innebära 0,025-0,05 mg/m³ vid 40 års yrkesmässig exponering). Figur 2 visar dödlighet i silikos per 100 000 personårs exponering, baserat på två nyckelstudier (se tabell 8b). Brytpunkten ligger även för dessa runt 1-2 mg/m³ x år. Om existensen av brytpunkten är statistiskt säkerställd är oklart.

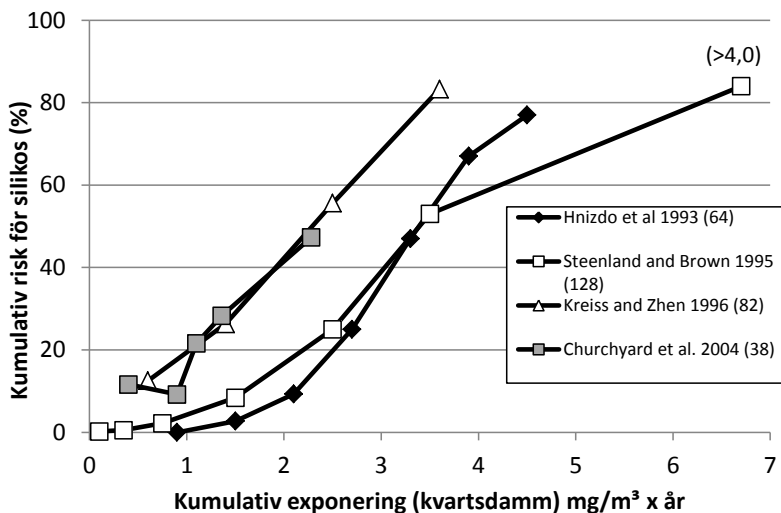
Cancer

Cancerriskbedömningen kompliceras av att flera andra riskfaktorer än kvarts förekommit i många studier, och att riskökningarna varit måttliga. En ökad risk för lungcancer har setts vid en kumulativ dos på 1-2 mg/m³ x år (motsvarande en koncentration på 0,025-0,05 mg/m³ i 40 år), alltså vid en exponeringsnivå som är ungefär densamma som den som ger silikos. Tabell 9a och b sammanfattar dos-responssamband för lungcancer och figur 3 visar exempel på dos-responssamband för dödlighet i lungcancer baserat på data från fyra nyckelstudier, se tabell 9a.

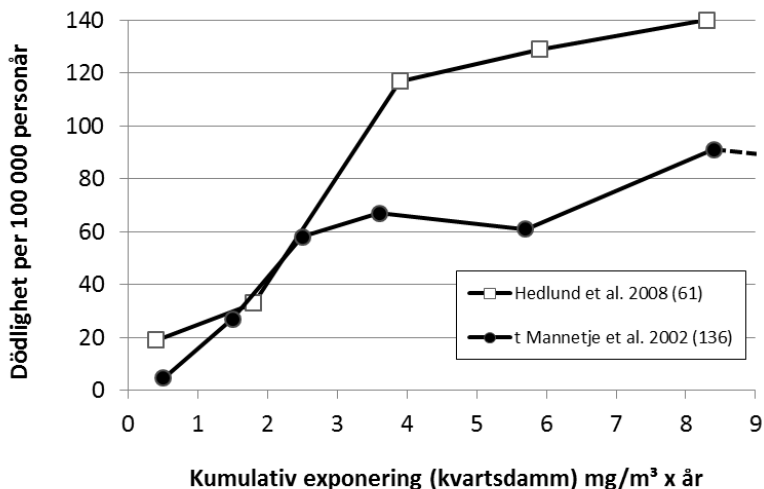
Samband kvarts, silikos och lungcancer

Frågan om silikos alltid föregår lungcancer har studerats mycket, men något säkert svar har ej kunnat härledas ur epidemiologiska studier. Frågan är viktig då det allmänt antas att silikos inte uppkommer under en viss, om än i dagsläget okänd, tröskelnivå, och då ett samband skulle kunna stödja ett antagande om att också cancer har en tröskelnivå.

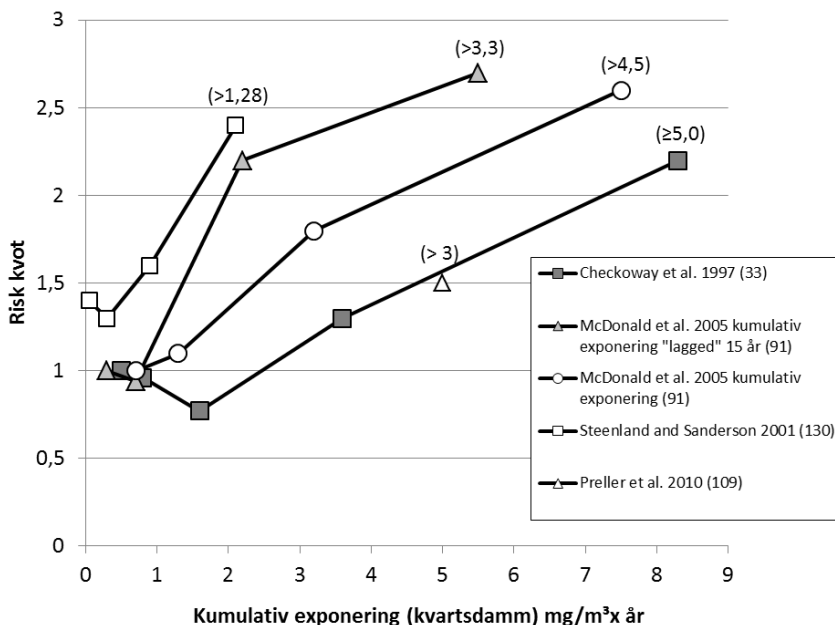
Utseendet på dos-respons kurvan för silikos och lungcancer diskuteras av Finkelstein (53), som menar att för silikos visar de flesta studier sigmoidal-formad kurva, medan dos-responskurvan för lungcancer är okänd. Enligt författaren kan dos-responskurvan vara linjär för lungcancer, men om silikos krävs för att utveckla lungcancer är kurvan troligen sigmoidal även för lungcancer.



Figur 1. Exempel på skattning av risken för silikos med röntgenbaserad diagnostik vid ökad kumulativ kvartsexponering (lungröntgenförändringar, se tabell 8a). Studien av Steenland and Brown 1995 innehåller även data för död i silikos. Där endast exponeringsintervall uppgivits i originalstudierna har värdet vid mittpunkten använts. Siffran inom parentes (Steenland and Brown 1995) anger den nedre gränsen för ett uppåt öppet exponeringsintervall. Värdet på x-axeln har erhållits genom att multiplicera intervallets undre gräns med 5/3 (jfr US Environmental Protection Agency 2008 (143)).



Figur 2. Exempel på skattning av risken för dödlighet i silikos vid ökad kumulativ kvartsexponering. I studien av t Mannetje *et al.* 2002, har exponeringsintervallernas mittpunkt avsatts på x-axeln, och i studien av Hedlund *et al.* 2008 exponeringsintervallernas medelvärde, (se tabell 8b). Ej visade punkter i t Mannetje *et al.* 2002: 83/100 000 vid 11,3 mg/m³ x år; 145/100 000 vid 14,5 mg/m³ x år; 74/100 000 vid 22 mg/m³ x år; 234/100 000 vid 28 mg/m³ x år.



Figur 3. Exempel på skattning av risken för lungcancer. Där exponeringsintervaller uppgivits i originalstudierna har värdet vid mittpunkten använts. För spridningsmått se tabell 9a. Siffror inom parentes anger den nedre gränsen för ett uppåt öppet exponeringsintervall. Värdet på x-axeln har erhållits genom att multiplicera intervallets undre gräns med 5/3 (jfr US Environmental Protection Agency 2008 (143)).

I cellmodeller ger kvarts upphov till inflammation i relativt låga koncentrationer. Inflammationen kan leda till genotoxicitet (sekundär genotoxicitet) och kan förklara uppkomst av t.ex. mikrokärnor hos exponerade arbetare (43). Den kan också förklara den genotoxicitet som leder till cancerutveckling. En direkt genotoxicitet (orsakad av direktkontakt med DNA) ses först vid högre koncentrationer av kvarts (22) och bedöms vara en mindre sannolik förklaring till den genotoxicitet som driver canceruppkomsten. Detta resonemang talar för att cancer inte uppkommer vid exponeringsnivåer som inte ger inflammation och talar alltså för att kvarts har en tröskel i sin dos-respons-kurva för cancer, men detta är inte visat.

Enligt den brittiska arbetsmiljömyndigheten HSE (60) anger flera studier att den ökade dödligheten i lungcancer hos kvartsexponerade arbetare är begränsad till dem som har silikos och att exponering som inte leder till silikos inte heller leder till lungcancer. Åsikten har dock senare framförts att de hygieniska gränsvärden som finns idag inte alltid räcker för att förhindra silikos, och att ökade risker för silikos visats även vid exponeringskoncentrationer under 0,05 mg/m³ (24). HSE sammanfattar vidare att det är svårt att identifiera en nivå för yrkes-

mässig exponering av kvarts under vilken risken för att utveckla silikos inte finns. HSE summerar att risken för att utveckla silikos ökar brant då den dagliga medel-exponering för respirabelt kristallin kvarts överskrider $0,1 \text{ mg/m}^3$ (60).

SCOEL (Scientific Committee on Occupational Exposure Limits) baserade sin riskbedömning gällande silikos på en studie av Buchanan *et al.* (26). Studien visar en brant icke-linjär ökning av silikos vid koncentrationer över $0,05 \text{ mg/m}^3$. Resultaten visade att koncentrationer på $>2 \text{ mg/m}^3$ under några månader räcker för att öka risken för silikos. En 15 års exponering för $0,02 \text{ mg/m}^3$ beräknades leda till en 0,25% ökad risk att utveckla silikos 15 år efter exponering, kurvan ökade brant vid nivåer $>0,05 \text{ mg/m}^3$ (26, 120). SCOEL skriver i sina rekommendationer att dos-respons kurvan för silikos verkar vara sigmoidal och att hålla exponeringarna under $0,05 \text{ mg/m}^3$ kan förhindra en effekt på det brantare området på kurvan, ett område där relativt små ökningar i exponering medför en signifikant ökad silikos-risk (120).

I en kvantitativ riskbedömning av NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) beräknades att 1,9% av de arbetare som exponeras för det gällande amerikanska hygieniska gränsvärdet för respirabelt kristallin kvarts (omkring $0,05 \text{ mg/m}^3$) i 45 år riskerar att dö i lungcancer. Död i andra lungsjukdomar än cancer beräknades till 5,4% och röntgenologisk silikos pga. exponering beräknades till 7,5% (100).

CICAD sammanfattar att baserat på de studier av lungcancer och kvartsexponering med minst confounding, verkar risken öka med kumulativ exponering (exponeringstid x exponeringsintensitet), förekomst av röntgenologiskt fastställd silikos, samt uppföljningstid från silikosdiagnos (39).

Övriga effekter

I en översiktsartikel av Hnizdo och Vallyathan (2003) anges att råttor får emfysem vid lägre doser kvarts än som ger fibros och silikotiska noduli. Man noterar också att i flertalet epidemiologiska studier där man inte funnit radiologiska tecken på silikos ändå sett signifikant ökat luftvägsmotstånd (minskat FEV₁/FVC) vid låga exponeringar för kvarts (Hnizdo och Vallyathan 2003). Dos-responssambanden är dock oklara då kvarts bidrag till en sänkning av lungfunktionen i dammiga miljöer är osäker samt att sänkningen kan bero på silikos.

Njursjukdom, autoimmuna sjukdomar och nedsatt resistens mot tuberkulossmitta har visats vara en följd av kvartsexponering men dos-responssambanden är oklara.

Slutsatser

De kritiska effekterna vid yrkesmässig exponering för kvartsdamm är silikos och lungcancer. En ökad risk för silikos (röntgenförändringar motsvarande ILO-klassificering $\geq 1/0$ eller $\geq 1/1$), ökad risk för död i silikos, samt ökad risk för lungcancer har setts vid en kumulativ dos runt $1\text{--}2 \text{ mg/m}^3 \times \text{år}$ (motsvarande en

koncentration på 0,025-0,05 mg/m³ i 40 år). Någon lägsta icke-effektnivå har inte kunnat identifieras.

Det är idag inte klarlagt om silikos krävs för att utveckla lungcancer vid kvarts-exponering. Genotoxikologiska studier talar dock för att det inflammatoriska svaret på kvarts driver cancerutvecklingen.

Yrkesmässig exponering för kvartsdamm har visats ge kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL), njursjukdom och autoimmuna sjukdomar (sklerodermi, reumatoid artrit, systemisk lupus erythematosus). Säkra effektnivåer har ej kunnat fastställas, men rättförsök och lungfysiologiska data antyder att KOL även kan förekomma utan påvisad silikos. Även en ökad risk för tuberkulos har associerats med yrkesmässig exponering för kvartsdamm.

Höga exponeringar för kvartsdamm kan orsaka akut silikos (fulminant silikos), ofta med snabbt dödligt förlopp.

Tabell 8a. Dos-responssamband mellan kumulativ kvartsexponering och insjuknande i silikos (röntgenologiska förändringar i lungan).

Referens	Kumulativ exponering (mg/m ³ x år)	Kumulativ risk för silikos (%)	ILO-klassificering
Hnizdo and Sluis-Cremer 1993 ^{a,b} (64)	0,9	0	≥ 1/1
	1,5	2,7	
	2,1	9,3	
	2,7	25	
	3,3	47	
	3,9	67	
	4,5	77	
Steenland and Brown 1995 ^{b,c} (128)	0-0,2	0,2	1/1 eller 2/2
	0,2-0,5	0,5	
	0,5-1,0	2,2	
	1,0-2,0	8,4	
	2,0-3,0	25	
	3,0-4,0	53	
Kreiss and Zhen 1996 ^b (82)	>4,0	84	≥ 1/0
	>0-1 (0,6) ^d	12,5 ^e	
	>1-2 (1,4)	26,3	
	>2-3 (2,5)	55,6	
Churchyard <i>et al.</i> 2004 ^f (38)	>3 (3,6)	83,3	≥ 1/1
	0-0,8	11,6 ^e	
	0,8-0,99	9,2	
	0,99-1,24	21,6	
	1,24-1,48	28,3	
	1,48-3,08	47,3	

^a Värden avlästa från graf (kumulativ dammdos), omvandlat till kvarts, antar 30% kvarts i dammet.

^b Uppföljningstid >20 år.

^c Studien inkluderar även dödlighet i silikos.

^d Exponeringsintervalllets medelvärde.

^e Prevalens (%).

^f Värden avlästa från figur.

Tabell 8b. Dos-responssamband mellan kumulativ kvartsexponering och dödlighet i silikos. Poolade data eller meta-analys.

Referens	Kumulativ exponering (mg/m ³ x år)	Dödlighet i silikos per 100 000 personår
t Mannetje <i>et al.</i> 2002 (136)	0-0,99	4,7
	0,99-2,0	27
	2,0-2,9	58
	2,9-4,3	67
	4,3-7,1	61
	7,1-9,6	91
	9,6-13	83
	13-16	145
	16-28	74
	>28	234
Hedlund <i>et al.</i> 2008 (61)	0-0,9 (0,4)*	19
	1-2,9 (1,8)	33
	3-4,9 (3,9)	117
	5-6,9 (5,9)	129
	>7 (8,3)	140

*Exponeringsintervallets medelvärde.

Tabell 9a. Dos-responssamband mellan kumulativ kvartsexponering och lungcancer.

Referens	Kumulativ exponering (mg/m ³ x år)	Relativ risk (95% KI)	Uppföljningstid
Checkoway <i>et al.</i> 1997 ^{a,b} (33)	<0,5 0,5 – <1,1 1,1 – <2,1 2,1 – <5,0 ≥5,0	1,0 0,96 (0,47–2,0) 0,77 (0,35–1,7) 1,3 (0,62–2,6) 2,2 (1,1–4,3)	7 år
Steenland and Sanderson 2001 ^{a,b,c,d} (130)	>0 – 0,10 >0,1 – 0,51 >0,51 – 1,3 >1,28	1,4 (0,67–2,6) 1,3 (0,79–2,0) 1,6 (0,98–2,5) 2,4 (1,4–3,9)	17 år
McDonald <i>et al.</i> 2005 ^{a,b,c,*} (91)	≤0,7 >0,7 – ≤1,8 >1,8 – ≤4,5 >4,5	1,0 1,1 1,8 2,6	>20 år
McDonald <i>et al.</i> 2005 ^{a,b,c,e,*} (91)	≤0,3 >0,3 – ≤1,1 >1,1 – ≤3,3 >3,3	1,0 0,94 2,2 2,7	>20 år
Preller <i>et al.</i> 2010 ^{b,f} (109)	<3 >3	- 1,5 (0,93–2,3)	11 år

*För medelkoncentration erhöles i denna studie (relativt till lägsta exponeringsgruppen, ≤0,07 mg/m³) en relativ risk på 1,0 (0,48–2,1) vid >0,07–≤0,16 mg/m³, 1,6 (0,75–3,5) vid >0,16–≤0,26 mg/m³ och 2,4 (1,0–5,6) vid >0,26 mg/m³.

^a Dödlighet i lungcancer.

^b Justerat för rökning.

^c Sandindustrier, låg confounding.

^d Livstids överrisk.

^e "Lagged" 15 år.

^f Insjuknande i lungcancer.

Tabell 9b. Dos-responssamband för lungcancer. Poolade data eller meta-analys.

Referens	Kumulativ exponering (mg/m ³ x år)	Beräknad risk
Finkelstein 2000 ^a (53)	1 2 3 4 5	1,0 1,2 (1,1–1,2) 1,3 (1,3–1,4) 1,5 (1,4–1,6) 1,7 (1,7–1,8)
Lacasse <i>et al.</i> 2009 ^b (84)	1,0 6,0	1,2 (1,0–1,5) 1,8 (1,5–2,3)

^a Dödlighet.

^b Justerat för rökning.

Potentiella intressekonflikter

Johan Högberg (ledamot), Ulla Stenius (ledamot) och Ilona Silins (författare till utkast) har i ett tidigare uppdrag från Arbetsmiljöverket tagit ställning i frågor som tas upp i underlaget om kvarts.

Johan Högberg (ledamot), Ulla Stenius (ledamot) har mottagit forskningsanslag från AFA för ett projekt om cancerrisker vid lågdosexponering för kvarts.

Maria Albin (ledamot) har i en lärobok, utgiven av Prevent, samt i Bulletin från Arbets- och miljömedicin i Lund, argumenterat för att kunskapsläget visar att det nuvarande hygieniska gränsvärdet för kvarts inte i tillräcklig grad skyddar de exponerade mot risk för silikos/lungcancer.

Gunnar Johanson (ledamot) har anmält att han medverkat i SCOELs värdering av kvarts och rekommendation om hälsobaserat indikativt hygieniskt gränsvärde för EU.

Bengt Sjögren (ledamot) och Gunnar Johanson (ledamot) har i ett brev, daterat 2006-05-05, till Arbetsmiljöverket gjort verket uppmärksam på att man borde överväga att klassa kvarts och kristobalit som cancerframkallande baserat på de vetenskapliga underlag som publicerats (Lundberg 1996, SCOEL 2002, IARC 1997).

Håkan Westberg (ledamot) har anmält att han mottar forskningsanslag från AFA för ett projekt "Kvarts i svenska järngjuterier" i samarbete med SWEREA - Svenska Gjuteriföreningen.

Referenser

1. Ahlmark A. *Silikos i Sverige* (Silicosis in Sweden). Redogörelse för Arbetsmedicinska institutets och Arbetsarkyddsstyrelsens utredning om silikos. Arbetsmedicinska institutet, 1967, 255 pp.
2. Ahlmark A, Gerhardsson L. *Silikosen i Sverige sedan 1930*. Arbete och Hälsa 1981;15:1-55. Arbetsarkyddsverket, Solna.
3. Akgun M, Araz O, Akkurt I, Eroglu A, Alper F, Saglam L, Mirici A, Gorguner M, Nemery B. An epidemic of silicosis among former denim sandblasters. *Eur Respir J* 2008;32:1295-1303.
4. Akgun M, Mirici A, Ucar EY, Kantarci M, Araz O, Gorguner M. Silicosis in Turkish denim sandblasters. *Occup Med (Lond)* 2006;56:554-558.
5. Albin M, Engholm G, Fröström K, Kheddache S, Larsson S, Swantesson L. Chest x ray films from construction workers: International Labour Office (ILO 1980) classification compared with routine readings. *Br J Ind Med* 1992;49:862-868.
6. Andersson L, Bryngelsson IL, Ohlson CG, Nayström P, Lilja BG, Westberg H. Quartz and dust exposure in Swedish iron foundries. *J Occup Environ Hyg* 2009;6:9-18.
7. Andersson L, Burdorf A, Bryngelsson IL, Westberg H. Estimating trends in quartz exposure in Swedish iron foundries--predicting past and present exposures. *Ann Occup Hyg* 2012;56:362-372.
8. Arbetsarkyddsstyrelsen. *Arbetsarkyddsstyrelsens kungörelse med föreskrifter om kvarts*. Arbetsarkyddsstyrelsens författningssamling 1992;16.
9. Arbetsmiljöverket. *Byggdamm vid ROT-arbeten. Mätprojekt Arbetsmiljöverket 2004*. Rapport 2005:2, 17 pp. Arbetsmiljöverket, Solna.

10. Arbetsmiljöverket. Järholm B, Bystedt J, Reuterwall C. *Kunskapsöversikt. Arbetsrelaterade dödsfall i Sverige - arbetsrelaterad dödlighet i cancer, hjärt-kärlsjukdomar och lungsjukdomar i Sverige*. Rapport 2010:3, 68 pp. Arbetsmiljöverket, Stockholm.
11. Arbetsmiljöverket. Högberg J, Silins I, Stenius U. *Kunskapsöversikt. Kvarts och dess cancerframkallande förmåga*. Rapport 2011:5, 36 pp. Arbetsmiljöverket, Stockholm.
12. Archer JD, Cooper GS, Reist PC, Storm JF, Nylander-French LA. Exposure to respirable crystalline silica in eastern North Carolina farm workers. *AIHA J* (Fairfax, Va) 2002;63:750-755.
13. Bakan ND, Ozkan G, Camsari G, Gur A, Bayram M, Acikmese B, Cetinkaya E. Silicosis in denim sandblasters. *Chest* 2011;140:1300-1304.
14. Banks DE, Barkman HW, Jr. Silicosis epidemic reported in 1900. *JAMA* 1984;251:217.
15. Bergdahl IA, Jonsson H, Eriksson K, Damber L, Järholm B. Lung cancer and exposure to quartz and diesel exhaust in Swedish iron ore miners with concurrent exposure to radon. *Occup Environ Med* 2010;67:513-518.
16. Bergström B. *Damm i luft, respirabelt*. Arbets- och miljömedicin, Analyslaboratoriet, Universitetssjukhuset Örebro, 2010.
17. Bergström B. *Kvarts i luft*. Arbets- och miljömedicinska kliniken, Analyslaboratoriet, Universitetssjukhuset Örebro, 2011.
18. Bergström B. *Kristobalit i luft*. Arbets- och miljömedicinska kliniken, Analyslaboratoriet, Universitetssjukhuset Örebro, 2012.
19. Beskow R. Silicosis in diatomaceous earth factory workers in Sweden. *Scand J Respir Dis* 1978;59:216-221.
20. Birk T, Mundt KA, Guldner K, Parsons W, Luippold RS. Mortality in the German porcelain industry 1985-2005: first results of an epidemiological cohort study. *J Occup Environ Med* 2009;51:373-385.
21. Bonassi S, Znaor A, Ceppi M, Lando C, Chang WP, Holland N, Kirsch-Volders M, Zeiger E, Ban S, Barale R, Bigatti MP, Bolognesi C, Cebulski-Wasilewska A, Fabianova E, Fucic A, Hagmar L, Joksic G, Martelli A, Migliore L, Mirkova E, Scarfi MR, Zijno A, Norppa H, Fenech M. An increased micronucleus frequency in peripheral blood lymphocytes predicts the risk of cancer in humans. *Carcinogenesis* 2007;28:625-631.
22. Borm PJ, Tran L, Donaldson K. The carcinogenic action of crystalline silica: a review of the evidence supporting secondary inflammation-driven genotoxicity as a principal mechanism. *Crit Rev Toxicol* 2011;41:756-770.
23. Brown LM, Gridley G, Olsen JH, Møller J, Linet MS, Fraumeni JF, Jr. Cancer risk and mortality patterns among silicotic men in Sweden and Denmark. *J Occup Environ Med* 1997;39:633-638.
24. Brown T. Silica exposure, smoking, silicosis and lung cancer--complex interactions. *Occup Med (Lond)* 2009;59:89-95.
25. Bruce T. Die Silikose als Berufskrankheit in Schweden (Silikosen som yrkessjukdom i Sverige). Eine klinische und gewerbemedizinische Studie. *Acta Med Scand* 1942;110, Suppl 129.
26. Buchanan D, Miller BG, Soutar CA. Quantitative relations between exposure to respirable quartz and risk of silicosis. *Occup Environ Med* 2003;60:159-164.
27. Cainelli F, Tanko MN, Vento S. Silica exposure and silicosis: action is needed now. *South Med J* 2010;103:1078.
28. Cassel SL, Eisenbarth SC, Iyer SS, Sadler JJ, Colegio OR, Tephly LA, Carter AB, Rothman PB, Flavell RA, Sutterwala FS. The Nalp3 inflammasome is essential for the development of silicosis. *Proc Natl Acad Sci* 2008;105:9035-9040.
29. Cassidy A, Mannetje A, van Tongeren M, Field JK, Zaridze D, Szeszenia-Dabrowska N, Rudnai P, Lissowska J, Fabianova E, Mates D, Bencko V, Foretova L, Janout V, Fevotte J,

- Fletcher T, Brennan P, Boffetta P. Occupational exposure to crystalline silica and risk of lung cancer: a multicenter case-control study in Europe. *Epidemiology* 2007;18:36-43.
30. CDC. *Silicosis deaths among young adults-United States, 1968-1994*. Centers for Disease Control and Prevention 1998;47:331-335.
 31. Checkoway H, Franzblau A. Is silicosis required for silica-associated lung cancer? *Am J Ind Med* 2000;37:252-259.
 32. Checkoway H, Heyer NJ, Demers PA, Breslow NE. Mortality among workers in the diatomaceous earth industry. *Br J Ind Med* 1993;50:586-597.
 33. Checkoway H, Heyer NJ, Seixas NS, Welp EA, Demers PA, Hughes JM, Weill H. Dose-response associations of silica with nonmalignant respiratory disease and lung cancer mortality in the diatomaceous earth industry. *Am J Epidemiol* 1997;145:680-688.
 34. Chen GX, Burnett CA, Cameron LL, Alterman T, Lalich NR, Tanaka S, Althouse RB. Tuberculosis Mortality and Silica Exposure: A Case-Control Study Based on a National Mortality Database for the Years 1983-1992. *Int J Occup Environ Health* 1997;3:163-170.
 35. Chen W, Bochmann F, Sun Y. Effects of work related confounders on the association between silica exposure and lung cancer: a nested case-control study among Chinese miners and pottery workers. *Int Arch Occup Environ Health* 2007;80:320-326.
 36. Cherniack MG. *The Hawk's Nest Incident. America's worst industrial disaster*. New Haven and London, Yale University Press 1986.
 37. Cherry NM, Burgess GL, Turner S, McDonald JC. Crystalline silica and risk of lung cancer in the potteries. *Occup Environ Med* 1998;55:779-785.
 38. Churchyard GJ, Ehrlich R, teWaterNaude JM, Pemba L, Dekker K, Vermeijs M, White N, Myers J. Silicosis prevalence and exposure-response relations in South African goldminers. *Occup Environ Med* 2004;61:811-816.
 39. CICAD. *Concise International Chemical Assessment Document 24*. Crystalline silica, quartz. International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, 2000.
 40. Cocco P, Rice CH, Chen JQ, McCawley MA, McLaughlin JK, Dosemeci M. Lung cancer risk, silica exposure, and silicosis in Chinese mines and pottery factories: the modifying role of other workplace lung carcinogens. *Am J Ind Med* 2001;40:674-682.
 41. Corbett EL, Churchyard GJ, Clayton TC, Williams BG, Mulder D, Hayes RJ, De Cock KM. HIV infection and silicosis: the impact of two potent risk factors on the incidence of mycobacterial disease in South African miners. *AIDS* 2000;14:2759-2768.
 42. Cowie RL. The epidemiology of tuberculosis in gold miners with silicosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1460-1462.
 43. Demircigil GC, Coskun E, Vidinli N, Erbay Y, Yilmaz M, Cimrin A, Schins RP, Borm PJ, Burgaz S. Increased micronucleus frequencies in surrogate and target cells from workers exposed to crystalline silica-containing dust. *Mutagenesis* 2010;25:163-169.
 44. Deniz O, Gumus S, Ors F, Yaman H, Battal B, Karaman B, Acikel CH, Ucar E, Cakir E, Tozkoparan E, Bilgic H. Serum lactate dehydrogenase levels significantly correlate with radiological extent of disease and spirometric values in patients with silicosis due to denim sandblasting. *Clin Chem Lab Med* 2012;50:483-488.
 45. Donaldson K, Borm PJ. The quartz hazard: a variable entity. *Ann Occup Hyg* 1998;42:287-294.
 46. Donaldson K, Stone V, Duffin R, Clouter A, Schins R, Borm P. The quartz hazard: effects of surface and matrix on inflammogenic activity. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2001;20 Suppl 1:109-118.
 47. Dostert C, Petrilli V, Van Bruggen R, Steele C, Mossman BT, Tschopp J. Innate immune activation through Nalp3 inflammasome sensing of asbestos and silica. *Science* 2008;320:674-677.

48. Driscoll T, Nelson DI, Steenland K, Leigh J, Concha-Barrientos M, Fingerhut M, Pruss-Ustun A. The global burden of disease due to occupational carcinogens. *Am J Ind Med* 2005;48:419-431.
49. EEC. *Workplace atmospheres. Size fraction definitions of measurement of airborne particles* ISO/TR 7708, 88/642/EEC. EN 481:1993.
50. Elias Z, Poirot O, Fenoglio I, Ghiazza M, Daniere MC, Terzetti F, Darne C, Coulais C, Matekovits I, Fubini B. Surface reactivity, cytotoxic, and morphological transforming effects of diatomaceous Earth products in Syrian hamster embryo cells. *Toxicol Sci* 2006;91:510-520.
51. Erren TC, Glende CB, Morfeld P, Piekarski C. Is exposure to silica associated with lung cancer in the absence of silicosis? A meta-analytical approach to an important public health question. *Int Arch Occup Environ Health* 2009;82:997-1004.
52. Finckh A, Cooper GS, Chibnik LB, Costenbader KH, Watts J, Pankey H, Fraser PA, Karlson EW. Occupational silica and solvent exposures and risk of systemic lupus erythematosus in urban women. *Arthritis Rheum* 2006;54:3648-3654.
53. Finkelstein MM. Silica, silicosis, and lung cancer: a risk assessment. *Am J Ind Med* 2000;38:8-18.
54. Freeman CS, Grossman EA. Silica exposures in workplaces in the United States between 1980 and 1992. *Scand J Work Environ Health* 1995;21 Suppl 2:47-49.
55. Gamble JF. Crystalline silica and Lung cancer: A critical review of the occupational epidemiology literature of exposure-response studies testing this hypothesis. *Crit Rev Toxicol* 2011;41:404-465.
56. Gerhardsson G, Engman L, Andersson A, Isaksson G, Magnusson E, Sundquist S. *Silikosprojektets slutrapport. Del 2. Målsättning, omfattning och resultat. Undersökningsrapport AMT 103/74-2. Arbetskyddsstyrelsen* 1974.
57. Greenberg MI, Waksman J, Curtis J. Silicosis: a review. *Dis Mon* 2007;53:394-416.
58. Gulumian M, Borm PJ, Vallyathan V, Castranova V, Donaldson K, Nelson G, Murray J. Mechanistically identified suitable biomarkers of exposure, effect, and susceptibility for silicosis and coal-worker's pneumoconiosis: a comprehensive review. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2006;9:357-395.
59. Hamilton RF, Jr., Thakur SA, Holian A. Silica binding and toxicity in alveolar macrophages. *Free Radic Biol Med* 2008;44:1246-1258.
60. HSE. *Respirable crystalline silica - Phase 2. Carcinogenicity. Health and Safety Executive* 2003; EH75/5.
61. Hedlund U, Jonsson H, Eriksson K, Järholm B. Exposure-response of silicosis mortality in Swedish iron ore miners. *Ann Occup Hyg* 2008;52:3-7.
62. Hnizdo E. Combined effect of silica dust and tobacco smoking on mortality from chronic obstructive lung disease in gold miners. *Br J Ind Med* 1990;47:656-664.
63. Hnizdo E, Murray J, Sluis-Cremer GK, Thomas RG. Correlation between radiological and pathological diagnosis of silicosis: an autopsy population based study. *Am J Ind Med* 1993;24:427-445.
64. Hnizdo E, Sluis-Cremer GK. Risk of silicosis in a cohort of white South African gold miners. *Am J Ind Med* 1993;24:447-457.
65. Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, Wagner G. Association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the US population: a study of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 2002;156:738-746.
66. Hnizdo E, Vallyathan V. Chronic obstructive pulmonary disease due to occupational exposure to silica dust: a review of epidemiological and pathological evidence. *Occup Environ Med* 2003;60:237-243.

67. Hornung V, Bauernfeind F, Halle A, Samstad EO, Kono H, Rock KL, Fitzgerald KA, Latz E. Silica crystals and aluminum salts activate the NALP3 inflammasome through phagosomal destabilization. *Nat Immunol* 2008;9:847-856.
68. HSE. General methods for sampling and gravimetric analysis of inhalable and respirable dust. In: *Methods for the determination of hazardous substances*. Health and Safety Executive 2000; MDHS 14/3.
69. HSE. *Respirable crystalline silica - Phase 1*. Variability in fibrogenic potency and exposure-response relationships for silicosis. Health and Safety Executive 2002; EH75/4.
70. HSE. Crystalline silica in respirable airborne dusts. Direct-on-filter analysis by infrared spectroscopy and X-ray diffraction. In: *Methods for the determination of hazardous substances*. Health and Safety Executive 2005; MDHS 101.
71. Hughes JM, Weill H, Checkoway H, Jones RN, Henry MM, Heyer NJ, Seixas NS, Demers PA. Radiographic evidence of silicosis risk in the diatomaceous earth industry. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:807-814.
72. IARC. Silica, some silicates, coal dust and para-aramid fibrils. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. Volume 68. Lyon: International Agency for Research on Cancer 1997;68:41-242.
73. ILO. *Guidelines for the use of the ILO International Classification of Radiographs of Pneumoconioses*. Revised edition 2011. Geneva, International Labour Office, 2011.
74. Janko M, McCrae RE, O'Donnell JF, Austria RJ. Occupational exposure and analysis of microcrystalline cristobalite in mullite operations. *Am Ind Hyg Assoc J* 1989;50:460-465.
75. Jörgensen HS. Silicosis in the iron-ore mine in Kiruna, Sweden, and the future need for silicosis control. *Int Arch Occup Environ Health* 1986;58:251-257.
76. Kauppinen T, Toikkanen J, Pedersen D, Young R, Ahrens W, Boffetta P, Hansen J, Kromhout H, Maqueda Blasco J, Mirabelli D, de la Orden-Rivera V, Pannett B, Plato N, Savelle A, Vincent R, Kogevinas M. Occupational exposure to carcinogens in the European Union. *Occup Environ Med* 2000;57:10-18.
77. King EJ, Dolan M. Silicosis and the metabolism of silica. *Canad Med Ass J* 1934;31:21-26.
78. King EJ, McGeorge M. The Biochemistry of Silicic Acid - The Solution and Excretion of Silica. *Biochem J* 1938;32:426-433.
79. Koksai N, Kahraman H. Acute silicosis in teflon-coated pan manufacturing due to metal sandblasting. *Int J Occup Environ Health* 2011;17:210-213.
80. Kolling A, Ernst H, Rittinghausen S, Heinrich U. Relationship of pulmonary toxicity and carcinogenicity of fine and ultrafine granular dusts in a rat bioassay. *Inhal Toxicol* 2011;23:544-554.
81. Kramer MR, Blanc PD, Fireman E, Amital A, Guber A, Rhaman NA, Shitrit D. Caesarstone silicosis: disease resurgence among artificial stone workers. *Chest* 2012;142:419-424.
82. Kreiss K, Zhen B. Risk of silicosis in a Colorado mining community. *Am J Ind Med* 1996;30:529-539.
83. Kurihara N, Wada O. Silicosis and smoking strongly increase lung cancer risk in silica-exposed workers. *Ind Health* 2004;42:303-314.
84. Lacasse Y, Martin S, Gagne D, Lakhal L. Dose-response meta-analysis of silica and lung cancer. *Cancer Causes Control* 2009;20:925-933.
85. Laney AS, Petsonk EL, Attfield MD. Pneumoconiosis among underground bituminous coal miners in the United States: is silicosis becoming more frequent? *Occup Environ Med* 2010;67:652-656.
86. Leung CC, Yu IT, Chen W. Silicosis. *Lancet* 2012;379:2008-2018.
87. Liu B, Guan R, Zhou P, Miao Q, Wang H, Fu D, You B. A distinct mutational spectrum of p53 and K-ras genes in lung cancer of workers with silicosis. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2000;19:1-7.

88. Malmberg P, Hedenström H, Sundblad BM. Changes in lung function of granite crushers exposed to moderately high silica concentrations: a 12 year follow up. *Br J Ind Med* 1993;50:726-731.
89. McCormic ZD, Khuder SS, Aryal BK, Ames AL, Khuder SA. Occupational silica exposure as a risk factor for scleroderma: a meta-analysis. *Int Arch Occup Environ Health* 2010;83:763-769.
90. McDonald AD, McDonald JC, Rando RJ, Hughes JM, Weill H. Cohort mortality study of North American industrial sand workers. I. Mortality from lung cancer, silicosis and other causes. *Ann Occup Hyg* 2001;45:193-199.
91. McDonald JC, McDonald AD, Hughes JM, Rando RJ, Weill H. Mortality from lung and kidney disease in a cohort of North American industrial sand workers: an update. *Ann Occup Hyg* 2005;49:367-373.
92. Meyer JD, Islam SS, Ducatman AM, McCunney RJ. Prevalence of small lung opacities in populations unexposed to dusts. A literature analysis. *Chest* 1997;111:404-410.
93. Mossman BT, Churg A. Mechanisms in the pathogenesis of asbestosis and silicosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1666-1680.
94. Muhle H, Kittel B, Ernst H, Mohr U, Mermelstein R. Neoplastic lung lesions in rat after chronic exposure to crystalline silica. *Scand J Work Environ Health* 1995;21 Suppl 2:27-29.
95. Mundt KA, Birk T, Parsons W, Borsch-Galetke E, Siegmund K, Heavner K, Guldner K. Respirable crystalline silica exposure-response evaluation of silicosis morbidity and lung cancer mortality in the German porcelain industry cohort. *J Occup Environ Med* 2011;53:282-289.
96. Nehls P, Seiler F, Rehn B, Greferath R, Bruch J. Formation and persistence of 8-oxoguanine in rat lung cells as an important determinant for tumor formation following particle exposure. *Environ Health Perspect* 1997;105 Suppl 5:1291-1296.
97. Ng TP, Jones MG, Pang CP, Chan SL. Fasting urinary hydroxyproline: creatinine ratios in silicosis. *Ann Acad Med Singapore* 1989;18:692-695.
98. Ng TP, Lee HS, Phoon WH. Further evidence of human silica nephrotoxicity in occupationally exposed workers. *Br J Ind Med* 1993;50:907-912.
99. NIOSH. *Silica, crystalline, by XRD (respirable). Method 7500*. NIOSH Manual of analytical methods, 4th ed., 3rd Suppl. The National Institute for Occupational Safety and Health, 2003.
100. NIOSH. *Silica, lung cancer, and respiratory disease quantitative risk*. The National Institute for Occupational Safety and Health 2011, NIOSH publication No 2011-120.
101. O'Connor RE, Bossaert L, Arntz HR, Brooks SC, Diercks D, Feitosa-Filho G, Nolan JP, Vanden Hoek TL, Walters DL, Wong A, Welsford M, Woolfrey K. Part 9: acute coronary syndromes: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation* 2010;122:S422-465.
102. Ojajarvi IA, Partanen TJ, Ahlbom A, Boffetta P, Hakulinen T, Jourenkova N, Kauppinen TP, Kogevinas M, Porta M, Vainio HU, Weiderpass E, Wesseling CH. Occupational exposures and pancreatic cancer: a meta-analysis. *Occup Environ Med* 2000;57:316-324.
103. OSHA. *Quarts and Cristobalite in workplace atmospheres*. Occupational Safety and Health Administration, Method ID-142, 1996.
104. Paris C, Clement-Duchene C, Vignaud JM, Gislard A, Stoufflet A, Bertrand O, Thiberville L, Grosdidier G, Martinet Y, Benichou J, Hainaut P. Relationships between lung adenocarcinoma and gender, age, smoking and occupational risk factors: A case-case study. *Lung Cancer* 2010;68:146-153.
105. Park R, Rice F, Stayner L, Smith R, Gilbert S, Checkoway H. Exposure to crystalline silica, silicosis, and lung disease other than cancer in diatomaceous earth industry workers: a quantitative risk assessment. *Occup Environ Med* 2002;59:36-43.

106. Parkes RW, ed. *Occupational Lung Disorders*, 3rd ed. Oxford: Butterworth Heinemann, 1994.
107. Parks CG, Conrad K, Cooper GS. Occupational exposure to crystalline silica and autoimmune disease. *Environ Health Perspect* 1999;107 Suppl 5:793-802.
108. Pelucchi C, Negri E, Gallus S, Boffetta P, Tramacere I, La Vecchia C. Long-term particulate matter exposure and mortality: a review of European epidemiological studies. *BMC Public Health* 2009;9:453.
109. Preller L, van den Bosch LM, van den Brandt PA, Kauppinen T, Goldbohm A. Occupational exposure to silica and lung cancer risk in the Netherlands. *Occup Environ Med* 2010;67:657-663.
110. Rees D, Murray J. Silica, silicosis and tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11:474-484.
111. Rego G, Pichel A, Quero A, Dubois A, Martinez C, Isidro I, Gil M, Cuervo V, Gonzalez A. High prevalence and advanced silicosis in active granite workers: a dose-response analysis including FEV1. *J Occup Environ Med* 2008;50:827-833.
112. Rice FL, Stayner LT. Assessment of silicosis risk for occupational exposure to crystalline silica. *Scand J Work Environ Health* 1995;21 Suppl 2:87-90.
113. Rimal B, Greenberg AK, Rom WN. Basic pathogenetic mechanisms in silicosis: current understanding. *Curr Opin Pulm Med* 2005;11:169-173.
114. Rosenman KD, Reilly MJ, Rice C, Hertzberg V, Tseng CY, Anderson HA. Silicosis among foundry workers. Implication for the need to revise the OSHA standard. *Am J Epidemiol* 1996;144:890-900.
115. Rushton L. Chronic obstructive pulmonary disease and occupational exposure to silica. *Rev Environ Health* 2007;22:255-272.
116. Sanchez-Roman J, Wichmann I, Salaberri J, Varela JM, Nunez-Roldan A. Multiple clinical and biological autoimmune manifestations in 50 workers after occupational exposure to silica. *Ann Rheum Dis* 1993;52:534-538.
117. Scarselli A, Binazzi A, Forastiere F, Cavariani F, Marinaccio A. Industry and job-specific mortality after occupational exposure to silica dust. *Occup Med (Lond)* 2011;61:422-429.
118. Schins RP, Duffin R, Hohn D, Knaapen AM, Shi T, Weishaupt C, Stone V, Donaldson K, Borm PJ. Surface modification of quartz inhibits toxicity, particle uptake, and oxidative DNA damage in human lung epithelial cells. *Chem Res Toxicol* 2002;15:1166-1173.
119. Schins RP, Schilderman PA, Borm PJ. Oxidative DNA damage in peripheral blood lymphocytes of coal workers. *Int Arch Occup Environ Health* 1995;67:153-157.
120. SCOEL. *Recommendation of the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Silica, Crystalline (respirable dust)*. SCOEL/SUM/94, 2003.
121. Selinus O, Alloway B, Centeno JA, Finkelman R, Fuge R, Smedley P, eds. *Essentials of Medical Geology: impacts of the natural environment on public health*. Burlington, Elsevier Academic Press, 2005:1-812.
122. Sjødahl K, Jansson C, Bergdahl IA, Adami J, Boffetta P, Lagergren J. Airborne exposures and risk of gastric cancer: a prospective cohort study. *Int J Cancer* 2007;120:2013-2018.
123. Slavov E, Miteva L, Prakova G, Gidikova P, Stanilova S. Correlation between TNF-alpha and IL-12p40-containing cytokines in silicosis. *Toxicol Ind Health* 2010;26:479-486.
124. Sluis-Cremer GK, Hessel PA, Hnizdo E, Churchill AR. Relationship between silicosis and rheumatoid arthritis. *Thorax* 1986;41:596-601.
125. Soutar CA, Robertson A, Miller BG, Searl A, Bignon J. Epidemiological evidence on the carcinogenicity of silica: factors in scientific judgement. *Ann Occup Hyg* 2000;44:3-14.
126. STAMI. *Faktabok om arbeidsmiljø og helse 2011. Status og utviklingstrekk*. Statens Arbeidsmiljøinstitutt, Oslo, 2011:1-279.
127. Steenland K. One agent, many diseases: exposure-response data and comparative risks of different outcomes following silica exposure. *Am J Ind Med* 2005;48:16-23.

128. Steenland K, Brown D. Silicosis among gold miners: exposure--response analyses and risk assessment. *Am J Public Health* 1995;85:1372-1377.
129. Steenland K, Mannetje A, Boffetta P, Stayner L, Attfield M, Chen J, Dosemeci M, DeKlerk N, Hnizdo E, Koskela R, Checkoway H. Pooled exposure-response analyses and risk assessment for lung cancer in 10 cohorts of silica-exposed workers: an IARC multicentre study. *Cancer Causes Control* 2001;12:773-784.
130. Steenland K, Sanderson W. Lung cancer among industrial sand workers exposed to crystalline silica. *Am J Epidemiol* 2001;153:695-703.
131. Steenland K, Sanderson W, Calvert GM. Kidney disease and arthritis in a cohort study of workers exposed to silica. *Epidemiology* 2001;12:405-412.
132. Stolt P, Källberg H, Lundberg I, Sjögren B, Klareskog L, Alfredsson L. Silica exposure is associated with increased risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Ann Rheum Dis* 2005;64:582-586.
133. Stolt P, Yahya A, Bengtsson C, Källberg H, Ronnelid J, Lundberg I, Klareskog L, Alfredsson L. Silica exposure among male current smokers is associated with a high risk of developing ACPA-positive rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1072-1076.
134. Straif K, Benbrahim-Tallaa L, Baan R, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Guha N, Freeman C, Galichet L, Coglian V. A review of human carcinogens--part C: metals, arsenic, dusts, and fibres. *Lancet Oncol* 2009;10:453-454.
135. Sundin J, Hogstedt C, Lindberg J, Moberg H, eds. *Svenska folkets hälsa i historiskt perspektiv*. Statens Folkhälsoinstitut 2005:1-487.
136. t Mannetje A, Steenland K, Attfield M, Boffetta P, Checkoway H, DeKlerk N, Koskela RS. Exposure-response analysis and risk assessment for silica and silicosis mortality in a pooled analysis of six cohorts. *Occup Environ Med* 2002;59:723-728.
137. Thakur SA, Beamer CA, Migliaccio CT, Holian A. Critical role of MARCO in crystalline silica-induced pulmonary inflammation. *Toxicol Sci* 2009;108:462-471.
138. Tjoe Nij E, Heederik D. Risk assessment of silicosis and lung cancer among construction workers exposed to respirable quartz. *Scand J Work Environ Health* 2005;31 Suppl 2:49-56.
139. Tse LA, Yu IS, Au JS, Qiu H, Wang XR. Silica dust, diesel exhaust, and painting work are the significant occupational risk factors for lung cancer in nonsmoking Chinese men. *Br J Cancer* 2011;104:208-213.
140. Tsuda T, Mino Y, Babazono A, Shigemi J, Otsu T, Yamamoto E. A case-control study of the relationships among silica exposure, gastric cancer, and esophageal cancer. *Am J Ind Med* 2001;39:52-57.
141. US-EPA. *Ambient levels and noncancer health effects of inhaled crystalline and amorphous silica*. U.S. Environmental Protection Agency, Office of Research and Development, National Center For Environmental Assessment, Research Triangle Park Office, Research Triangle Park, NC, EPA/600/R-95/115, 1996.
142. Vacek PM, Verma DK, Graham WG, Callas PW, Gibbs GW. Mortality in Vermont granite workers and its association with silica exposure. *Occup Environ Med* 2011;68:312-318.
143. van der Bij S, Koffijberg H, Lenters V, Portengen L, Moons KG, Heederik D, Vermeulen RC. Lung cancer risk at low cumulative asbestos exposure: meta-regression of the exposure-response relationship. *Cancer Causes Control* 2013;24:1-12.
144. Verma DK, Ritchie AC, Muir DC. Dust content of lungs and its relationships to pathology, radiology and occupational exposure in Ontario hardrock miners. *Am J Ind Med* 2008;51:524-531.
145. Vida S, Pintos J, Parent ME, Lavoue J, Siemiatycki J. Occupational exposure to silica and lung cancer: pooled analysis of two case-control studies in Montreal, Canada. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:1602-1611.
146. Vupputuri S, Parks CG, Nylander-French LA, Owen-Smith A, Hogan SL, Sandler DP. Occupational Silica Exposure and Chronic Kidney Disease. *Ren Fail* 2012;34:40-46.

147. Weiner J, Barlow L, Sjögren B. Ischemic heart disease mortality among miners and other potentially silica-exposed workers. *Am J Ind Med* 2007;50:403-408.
148. Westberg H, Andersson L, Bryngelsson IL, Ngo Y, Ohlson CG. Cancer morbidity and quartz exposure in Swedish iron foundries. *Int Arch Occup Environ Health* 2012;86:499-507.
149. Westerholm P. Silicosis. Observations on a case register. *Scand J Work Environ Health* 1980;6 Suppl 2:1-86.
150. Westerholm P, Ahlmark A, Maasing R, Segelberg I. Silicosis and risk of lung cancer or lung tuberculosis: a cohort study. *Environ Res* 1986;41:339-350.
151. Ziskind M, Jones RN, Weill H. Silicosis. *Am Rev Respir Dis* 1976;113:643-665.

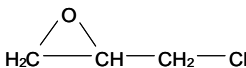
Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden

Epiklorhydrin

2013-10-02

Detta underlag baserar sig till stor del på ett kriteriedokument från EUs vetenskapskommitté för fastställande av gränsvärden, the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL) (25). Kompletterande datasökningar gjordes i PubMed och Toxline för perioden januari 2009-augusti 2013.

Kemisk-fysikaliska data

CAS nr	106-89-8
Synonymer	1-klor-2,3-epoxipropan, 1,2-epoxi-3-klorpropan, klorpropylenoxid, klorometyloxiran, allylkloridoxid
Strukturformel	
Molekylvikt	92,53
Smältpunkt	-48 °C
Kokpunkt	116 °C
Ångtryck	1,73 kPa (20 °C)
Mättnadskoncentration	17 000 ppm
Densitet	1,18 g/ml
Omvandlingsfaktorer	1 ppm = 3,84 mg/m ³ ; 1 mg/m ³ = 0,26 ppm
Övrigt	Vid upphettning till sönderdelning bildas fosgen

Epiklorhydrin är en färglös, reaktiv och brandfarlig vätska med sötaktig kloroformlik lukt. Amoore & Hautala (2) anger en lukttröskel på 0,93 ppm. Ämnet är lösligt i vatten (6,59%) och blandbart med etrar, alkoholer, koltetraklorid och bensen (36).

Användning

Epiklorhydrin används för framställning av epoxi- och fenoxihartser. Det används också t.ex. vid tillverkning av glycerin, vid vulkning av propylenbaserat gummi och som lösningsmedel för cellulosaetrar/-etrar (25). I Sverige användes totalt 1566 ton i 197 olika produkter år 2011. Huvudsaklig användning var vid tillverkning av kemikalier och kemiska produkter. Mindre mängder användes t.ex.

vid tillverkning av pappersmassa/papper/pappersprodukter, inom gummi- och plastindustri, vid byggnadsarbete och inom färgindustri (SPIN databasen 2013, www.kemi.se).

Upptag, biotransformation, utsöndring

Epiklorhydrin absorberas och distribueras snabbt och fullständigt hos försöksdjur både vid inhalation och peroral administration. Mer än 90% togs upp och distribuerades hos råttor inom 2-4 timmar. Vid försök på råttor med radioaktivt märkt epiklorhydrin återfanns de högsta nivåerna av radioaktivitet vid inhalation respektive peroral administration i nässlemhinna respektive i magsäck. De högsta systemiska koncentrationerna förelåg i njurar, tarmar, lever, tårkörtlar, bukspottkörtel och mjälte (25). Inga kvantitativa data över hudupptag har påträffats.

Epiklorhydrin är ett bifunktionellt alkylerande ämne som kan binda kovalent till makromolekyler. Hemoglobinaddukter och DNA-addukter har påvisats *in vivo* (25). Epiklorhydrin metaboliseras efter en initial reaktion med glutation till merkaptursyraderivat som påvisats i urin, främst N-acetyl-S-(3-kloro-2-hydroxipropyl)-L-cystein (i liten utsträckning även S-(2,3-dihydroxipropyl)-L-cystein och N-acetyl-S-(2,3-dihydroxipropyl)-L-cystein)). Dessutom kan metaboliten 3-kloro-1,2-propandiol bildas genom hydrolys (25). Halveringstiden i blod hos mus vid en hög peroral dos epiklorhydrin (200 mg/kg; i vatten) var 5,5 minuter (24). Epiklorhydrin (metaboliter) utsöndras huvudsakligen i urin och via lungor (25).

Toxiska effekter

Humandata

I en tvärsnittsstudie (20) rapporterades ökad prevalens av irritationssymptom i luftvägarna (frågeformulär) och sämre resultat i lungfunktionstest hos personer yrkesmässigt exponerade för epiklorhydrin. Genomsnittshalter av epiklorhydrin i luft mättes (provtagning 30 minuter till 3 timmar) och arbetarna (n=167) indelades i tre exponeringsgrupper (8-timmars tidsvägda medelvärden): "oexponerade" (<0,026 ppm) kontroller, lågexponerade (0,026-<0,2 ppm; medelvärde 0,064 ppm) och högexponerade (\geq 0,2 ppm, variationsvidd 0,2-5,9 ppm; medelvärde 1,7 ppm). Även exponering för dimetylformamid (DMF) och toluen förelåg. Medelvärden för "oexponerad", lågexponerad respektive högexponerad grupp var 11,5 ppm, 13,9 ppm och 3 ppm för DMF och 7,3 ppm, 1,1 ppm och 1,6 ppm för toluen. OR (95% KI, justerat för rökning, kön, anställningstid, DMF) för låg- och hög-epiklorhydrinexponerad grupp var 2,92 (1,07, 7,92) respektive 4,71 (1,36, 16,3), för hosta (p trend=0,019), 2,36 (0,89, 6,3) respektive 3,74 (1,08, 12,9), för slem (p trend=0,047), 2,41 (0,94, 6,2) respektive 3 (1,04, 8,67), för trånghets känsla i bröstet (p trend=0,038) och 5,1 (1,01, 25,8) respektive 4,86 (0,85, 27,7) och för andnöd (p trend= 0,078). Signifikant (p<0,05) lägre genomsnittsvärden i lungfunktionstest jämfört med kontroller (endast 59 av 88 kontroller testades) sågs hos både lågexponerade (MMEF, FEV₁) och högexponerade (MMEF, FEV₁),

FEV₁/FVC). Prevalensen av onormala MMEF var 4/59 (6,8%) hos kontroller, 11/38 (29%) hos lågexponerade och 13/41 (31,7%) hos högexponerade och OR (95% KI, justerat för rökning, kön, anställningstid, DMF) var 6,82 (1,75, 26,6) och 7,46 (1,63, 34,1) (linjär trendtest $p=0,007$). För FEV₁/FVC var motsvarande prevalenser 1/59 (1,7%), 2/38 (5,3%) och 4/41 (9,8%) och oddskvoter 3,82 (0,28, 52,5) och 15,3 (0,66, 354) (linjär trendtest $p=0,16$). Vid multivariat logistisk regressionsanalys var både låg och hög epiklorhydrinexponering signifikant associerad med onormala MMEF-värden ($p=0,005$ respektive $p=0,0085$) efter justering för andra faktorer. Hög epiklorhydrinexponering var också nära signifikant (borderline) associerat med onormala FEV₁/FVC-värden ($p=0,083$). Varken kön, anställningens varaktighet, rökstatus eller DMF-exponering var signifikant associerat med lungfunktionsnedsättning. Författarna sammanfattade att exponering för epiklorhydrin kan vara associerat med irritationssymptom och dysfunktion i nedre luftvägarna ("small airway lung dysfunction") och att sådana effekter kan föreligga vid lufthalter $<0,2$ ppm. De antydde också att epiklorhydrin kan ge obstruktiv lungfunktionsstörning vid högre koncentrationer ($\geq 0,2$ ppm). De betonade dock att longitudinella studier behövs för att klarlägga kausalsamband (20). Flera svagheter finns i studien t.ex. stora konfidensintervall och oprecis justering för samtidig DMF-exponering.

I en senare studie (21) undersöktes en subpopulation (totalt 68 arbetare) från studien av Luo *et al.* (20) med avseende på modifierande effekter av glutathion-S-transferas polymorfism. Studien visade att epiklorhydrinexponerade personer som saknade GSTM1-gen var extra känsliga (21). Resultaten stärker kausalsambandet mellan epiklorhydrinexponering och effekterna, samt anger en källa till variation i individuell känslighet. Cirka 50% av befolkningen saknar GSTM1-genen (36).

Epiklorhydrin i vätskeform är mycket irriterande för hud och ögon (1). Grumling och nekros av ögats hornhinna har uppgivits förekomma vid direktkontakt (25). Brännskador på huden har rapporterats i många fall hos arbetare som haft hudkontakt med epiklorhydrin, men vanligen dröjer det åtskilliga minuter-timmar innan tecken på skada på huden visar sig (1). Det har uppgivits att epiklorhydrin kan penetrera läderskor och gummihandskar och därvid orsaka kemisk brännskada (36). Handske av butylgummi, polyvinylalkohol med polyetylen på utsidan (laminatfilm) eller av polyvinylalkohol har dock rapporterats ge bra skydd mot epiklorhydrin per se (Anders Boman, personligt meddelande 2013-02-14).

Positivt resultat i lapptest med epiklorhydrin (1% i vaselin) har påvisats hos personer (ett tjugotal) med allergiskt kontakteksem som haft yrkesmässig exponering för bl.a. epiklorhydrin, främst i anläggningar med tillverkning av epoxiharts (23, 34, 35).

Djurdata

LC₅₀ vid 4 timmars exponering av råttor uppgavs vara 500 ppm (25). Laskin *et al.* (19) rapporterade ett LC₅₀-värde på 360 ppm vid 6 timmars exponering. LD₅₀ vid peroral administration till gnagare var cirka 220 mg/kg kroppsvikt (25). LD₅₀ vid hudapplikation på kanin har rapporterats till 754 och 1038 mg/kg kroppsvikt (25).

I ACGIH uppgavs att 7 av 10 möss dog när svansen var doppad i epiklorhydrin under 15-20 minuter (1).

I ett försök på råtta rapporterades klart reducerad andningshastighet inom 15 minuter vid en lufthalt på 363 ppm och RD_{50} (den lufthalt som ger en 50%-ig reduktion av andningsfrekvensen) angavs till 1342 ppm (8, 25). I en annan studie bedömdes RD_{50} på mus vara 687 ppm. Denna koncentration rapporterades ge skador i näshåla, men även inducera skador i nedre luftvägarna (exponering 6 timmar) (3). I en gammal studie (7) rapporterades ansträngd andning hos råtta efter 3 timmars exponering för 120 ppm. Ökad urinutsöndring av protein och histopatologiska förändringar i lungor (bl.a. inflammation), njurar (atrofi i tubuli) och lever uppgavs förekomma efter upprepade exponering för 120 ppm (tabell 2).

I en inhalationsstudie på råtta och kanin med exponering för 5, 25 eller 50 ppm under 10 veckor påvisades dosberoende irritationsrelaterade effekter i nos (främst på respiratoriskt epitel i "nasal turbinates") bl.a. inflammation, fokal frätskada och metaplasi vid de båda högsta exponeringsnivåerna. Sådana histopatologiska förändringar i nosen observerades inte 10 veckor efter avslutad exponering. Signifikant sämre kroppsviktökning rapporterades vidare för råtta (båda könen) och kanin vid 50 ppm. Hos råtta (båda könen) noterades dessutom signifikant ökad absolut och relativ njurvikt och en liten accentuering av spontana njurförändringar vid 50 ppm. Författarna rapporterade dock att det inte fanns indikationer på tubulär degeneration eller nekros vid någon exponeringsnivå och uppgav att normalvärden för njurfunktion förelåg (11), se tabell 2. I en cancerstudie på hanråtta med livstids exponering för 10 och 30 ppm rapporterades inflammatoriska förändringar i lungor och skivepitelsmetaplasi i nässlemhinna (2% och 4% vs. 0 hos kontroller). Även dosberoende ökad incidens och grad av njurförändringar, bl.a. tubulära degenerativa förändringar, påvisades. Samma typ av njurförändringar förelåg hos kontrolldjur. Vid 30 dagars exponering för 100 ppm sågs njurförändringar (grad och incidens som vid 30 ppm), allvarliga inflammatoriska förändringar i luftvägarna och skivepitelsmetaplasi i nässlemhinna (19), se tabell 2.

Epiklorhydrin gavs peroralt (sondmatning) i en studie till råtta under 10 dagar (3, 7, 19, 46 mg/kg kroppsvikt/dag) eller 90 dagar (1, 5, 25 mg/kg kroppsvikt/dag) (tabell 3). I 10-dagarsstudien sågs signifikant ökad relativ njurvikt och hos handjur signifikant ökad relativ levervikt vid doser ≥ 19 mg/kg/dag. Signifikant ökad relativ levervikt även hos hondjur och signifikant ökad relativ testikelvikt påvisades vid den högsta dosen. I 90-dagarsstudien rapporterades signifikant ökad relativ levervikt hos handjur vid 5 mg/kg/dag och signifikant ökade absoluta och relativa njur- och levervikter hos båda könen vid 25 mg/kg/dag. I högdosgruppen observerades också bl.a. hematologiska förändringar (minskning av antal röda blodkroppar, hemoglobin, hematokrit) och ökning av protein i urinen (handjur). Ökad förekomst av kronisk inflammation i njurarna sågs hos exponerade handjur (90-dagarsstudien) och författarna uteslöt därför inte effekter på njurar hos handjur. (De konstaterade också att ökade njurvikter setts hos båda könen; se ovan). De enda klart exponeringsrelaterade förändringarna vid histopatologisk undersökning förelåg dock i magsäcken. Hyperplasi och hyperkeratos av magsäckens slemhinna

sågs vid 5 och 25 mg/kg/dag (signifikant ökad incidens och grad), men påvisades inte vid 1 mg/kg/dag. I 10-dagarsstudien sågs ökad incidens hyperplasi och hyperkeratos i magsäck vid doser ≥ 3 mg/kg/dag (hondjur) respektive ≥ 7 mg/kg/dag (handjur). Vid båda exponeringsperioderna var förändringarna minimala-milda utom vid den högsta dosen (25 och 46 mg/kg/dag) där kraftigare hyperplasi rapporterades, speciellt hos hondjur. Låggradig slemhinne-degeneration i magsäck observerades vid 46 mg/kg/dag (båda könen). Dosrelaterad slemhinne-degeneration i magsäck uppgavs också förekomma i 90-dagarsstudien (vid alla doser hos handjur), men inga detaljer redovisades. Författarna angav 3 mg/kg kroppsvikt/dag som LOAEL (10-dagarsstudien) och 1 mg/kg kroppsvikt/dag som NOAEL (90-dagarsstudien) (5). Hyperplasi i magsäck sågs i en cancerstudie på råttor vid administration av doser på 2 och 10 mg/kg kroppsvikt (tabell 3).

En 5%-ig lösning av epiklorhydrin i bomullsfröolja rapporterades ej vara ögonirriterande på försöksdjur, medan utspädda eller koncentrerade lösningar var tydligt ögonirriterande och gav skada på hornhinnan vid lokal kontakt (36). En 0,3%-ig lösning av epiklorhydrin i bomullsfröolja på kaninhud under 24 timmar (0,2 ml, okklusion) var inte irriterande, medan en 5%-ig lösning gav tydlig hudirritation (36). Outspädd epiklorhydrin (0,5 ml, 24 timmar) rapporterades vara intensivt irriterande och nekrotiskt på rakad kaninhud (36).

I en experimentell studie, där hudsensibiliserande egenskaper undersöktes i Guinea pig maximization test (GPMT) sågs positiv reaktion hos 9/15 djur vid induktion med 5% epiklorhydrin i etanol och provokation med 1% epiklorhydrin i etanol. Ingen reaktion noterades hos kontrolldjur (0/15). Epiklorhydrin klassificerades som ett måttligt (Grad III) kontaktallergen (31).

Genotoxicitet

Epiklorhydrin är en direktverkande mutagen och inducerar genotoxiska effekter i de flesta testsystem *in vitro* utan metabolisk aktivering. I bakterietester observerades genmutationer och DNA-skador, i jästsvamp även aneuploidi och rekombinationer. På däggdjursceller gav epiklorhydrin mutationer, enkel- och dubbelsträngbrott i DNA och systerkromatidutbyten (SCE). DNA-addukter och DNA-tvärbindningar har också rapporterats efter reaktion med epiklorhydrin *in vitro* (10, 15, 25). Induktion av celltransformation har påvisats på däggdjursceller *in vitro*, men vid låga-måttliga koncentrationer av epiklorhydrin enbart i närvaro av tumörpromotor (14).

Genotoxiska effekter har rapporterats i flera studier vid cytogenetisk undersökning av epiklorhydrinexponerade arbetare (tabell 1). I en prospektiv studie följdes tjeckoslovakiska arbetare (31-35 personer) vid en fabrik med tillverkning av epiklorhydrin. Blodprover togs innan tillverkningen startade (kontroll) samt efter 1 och 2 års exponering. Signifikant ökad frekvens strukturella kromosom-, kromatidaberrationer i lymfocyter påvisades och ökningen var störst efter 2 år. Exponeringen angavs till 0,13- 1,3 ppm (0,5-5,0 mg/m³) (17). Sram *et al.* (29) undersökte 23 av dessa arbetare (och 5 andra epiklorhydrinexponerade arbetare) efter ytterligare 2 år. Signifikant ökning av kromosomaberrationer förelåg då vid

jämförelse med 34 kontroller (matchade för bl.a. ålder, kön, rökvanor) respektive 21 personer från allmänbefolkningen. Lufthalterna av epiklorhydrin de senaste 2 åren hade varit ca 0,25 ppm (variationsvidd 0,05-0,5 ppm; 0,94 mg/m³ variationsvidd 0,20-1,85 mg/m³) (29, 30). I en uppföljningsstudie med exponering ytterligare 4 år sågs ett något (ej signifikant) förhöjt värde på kromosomaberrationer i lymfocyter hos exponerade arbetare (2,00% vs. 1,68%) vid jämförelse med matchade kontroller. De sista 6 månaderna före provtagning hade genomsnittskoncentrationen av epiklorhydrin i luft varit 0,1 ppm (variationsvidd 0,01-0,3 ppm) (0,38 mg/m³; variationsvidd 0,05-1,11 mg/m³) och det uppgavs att det sällan varit toppar >0,26 ppm (1 mg/m³) (30).

Signifikant ökning av SCE i lymfocyter rapporterades i en taiwanesisk studie hos en grupp med 21 arbetare som hade "hög" exponering för epiklorhydrin i samband med tillverkning av epoxiharts (vid uppdelning i rökare och icke rökare förelåg dock signifikans bara för rökare). Gruppen med "hög" exponering för epiklorhydrin exponerades för genomsnittliga lufthalter på 1,1-3,9 ppm (tidsvägda medelvärden, medianvärden). Ingen ökning av SCE-frekvensen påvisades hos 35 lågexponerade arbetare (0,1-0,2 ppm epiklorhydrin; tidsvägda medelvärden, medianvärden). Inga samband mellan DMF-exponering och SCE-frekvens sågs i studien (4). I en annan studie rapporterades signifikant ökning av SCE i lymfocyter hos 15 epiklorhydrinexponerade arbetare i en tysk fabrik vid jämförelse med en tysk kontrollgrupp. Vidare bedömdes mikrokärnfrekvensen vara nästan signifikant (borderline) ökad, medan ingen effekt sågs för genmutationer. Signifikant ökning av hemoglobinaddukter påvisades för gruppen exponerade endast vid jämförelse med en svensk kontrollgrupp. Nivån av hemoglobinaddukter var högre för rökare än för icke rökare. Ingen signifikant korrelation mellan individuella data för hemoglobinaddukter och genetiska effekter påvisades vid linjär regressionsanalys. Lufthalterna av epiklorhydrin var 0,11-0,23 ppm 45 timmar/vecka och 0,2-2,6 ppm 3 timmar/vecka (18).

En ökning av skadade celler (bl.a. celler med kromosombrott) sågs vid cytogenetisk undersökning av perifera lymfocyter från 93 arbetare som kan ha varit exponerade för höga lufthalter epiklorhydrin, jämfört med 75 kontroller (matchade för kön och i viss mån ålder). Inga exponeringsdata fanns tillgängliga i studien, men det angavs att lufthalterna av epiklorhydrin troligen var i överensstämmelse med det aktuella gränsvärdet (5 ppm, 8 timmars tidsvägt medelvärde) (22).

Delvis motsäggande resultat föreligger i djurexperimentella studier. I en äldre studie rapporterades att epiklorhydrin ökade andelen onormala celler (med bl.a. kromosombrott) i benmärg hos mus vid injektion i bukhålan (1-50 mg/kg kroppsvikt; 5 x 5-20 mg/kg kroppsvikt) eller peroral administration (5-100 mg/kg kroppsvikt; 5 x 20 mg/kg kroppsvikt) (28), se tabell 3. I en annan studie på mus med en enstaka peroral dos epiklorhydrin (50 eller 200 mg/kg kroppsvikt) påvisades dock ingen signifikant ökad frekvens kromosomaberrationer i benmärgsceller (24). Kovalent bindning till DNA i olika organ har rapporterats vid försök med injektion i bukhåla på mus och råttor (25). I en "host-mediated assay" på mus (med *Salmonella* bakterier som indikatororganismer) rapporterades ökning av mutationer vid

administration i muskel (100 mg/kg kroppsvikt) och under huden (50 och 100 mg/kg kroppsvikt) (28). Andra studier med "host-mediated assay" var negativa (10). Negativt resultat har vidare påvisats i flera studier i dominant letaltest och mikrokärntest på mus (25). Recessiva letalmutationer på bananfluga rapporterades i två studier, medan en tredje studie var negativ (25).

Carcinogenicitet

I en inhalationsstudie på råtta med helkroppsexponering för epiklorhydrin under upp till 2 år (10 eller 30 ppm) eller under 30 dagar (100 ppm) med livstids uppföljning rapporterades inga tumörer efter exponering för 10 ppm. Vid exponering för 30 ppm sågs tumörer i näshåla hos 2/100 djur. Vid 100 ppm observerades tumörer i luftvägarna hos 18/140 djur, varav skivepitelscarcinom i näshåla hos 15/140 djur (noterades ej hos kontroldjur) (19), se tabell 2. Inga andra tumörer än de som fanns i luftvägarna bedömdes av författarna som exponeringsrelaterade (bl.a. förelåg 4 hypofysadenom och 4 maligna lymfom vid 100 ppm).

Lokala tumörer i mag-tarmkanalen har påvisats hos råtta vid peroral administration av epiklorhydrin (tabell 3). Dosberoende ökning av tumörer i magsäck ("forestomach") rapporterades i en långtidsstudie med doser på 2 och 10 mg epiklorhydrin/kg kroppsvikt (sondmätning 5 dagar/vecka, 2 år). Ingen signifikant ökning av tumörer i andra organ förelåg (37). Dosberoende ökning av tumörer i magsäck ("forestomach") sågs i en annan studie (375, 750, 1500 ppm i dricksvatten, 81 veckor) vid totaldos $\geq 8,9$ g/råtta (750 ppm). Även tumörer (skiv-epitelscarcinom) i munhåla rapporterades i högdosgruppen (totaldos 15,1 g/råtta; 2/12 djur) (16). Lokala sarkom har uppgivits förekomma i långtidsförsök på möss efter upprepade injektioner under huden med epiklorhydrin (25).

IARC bedömde 1998 att det finns tillräckliga belegg för att anse epiklorhydrin cancerframkallande på försöksdjur och att det inte går att bedöma om epiklorhydrin är cancerframkallande på människa. Den övergripande bedömningen blev dock att epiklorhydrin sannolikt är cancerframkallande för människa (grupp 2A). I den övergripande bedömningen beaktades att epiklorhydrin är ett kemiskt reaktivt ämne och också är direktverkande i ett flertal genetiska tester (10). SCOEL (25) kategoriserade epiklorhydrin som en genotoxisk carcinogen för vilken ingen tröskel föreligger (grupp A) på grund av ämnets tydliga direkta genotoxicitet. En teoretisk beräkning med linjär extrapolering, som utgick från studien av Laskin *et al.* (19) och incidensen lokala tumörer i luftvägarna hos råtta vid 30 ppm (2/100), gav en extra livstidscancerrisk på 4 per 100 000 vid 40 års yrkesexponering för 0,19 mg epiklorhydrin/m³ (0,05 ppm) och 4 per 1000 vid 40 års exponering för 19 mg/m³ (4,9 ppm) (6).

Reproduktionseffekter

Effekter på fertiliteten undersöktes på råtta och kanin vid inhalationsexponering för 5, 25 eller 50 ppm epiklorhydrin under 10 veckor och under en återhämningsperiod på 10 veckor (11), se tabell 2. Hanrättor parades med oexponerade hon-

råttor (under och efter exponeringsperioden), honråttor med oexponerade hanråttor (efter exponeringsperioden) och hankaniner med oexponerade honkaniner (under exponeringsperioden). Spermieprover erhöles från kaniner vid upprepade tillfällen före, under och efter exponeringsperioden. Inga effekter på fertilitet sågs hos hanråttor vid exponering för 5 ppm. Exponering för 25 och 50 ppm gav dosberoende försämring, uttryckt som färre fertila hanråttor (signifikant bara vid 50 ppm) och färre implantationer hos oexponerade honråttor. Vid båda lufthalterna blev fertiliteten hos hanråttor normal inom 2 veckor efter att exponeringen upphört. Reproduktionskapaciteten hos exponerade honråttor påverkades inte vid någon exponeringsnivå. Vid försöken på hankaniner observerades inga effekter på fertilitet eller spermier (rörlighet, viabilitet, koncentration, morfologi) vid någon exponeringsnivå. Exponering för 50 ppm gav signifikant lägre kroppsviktsökning för såväl råttor (båda könen) som kanin.

Påverkan på embryon, foster och reproduktion undersöktes vid inhalationsexponering för 2,5 eller 25 ppm epiklorhydrin under en del av dräktigheten (12), se tabell 2. Undersökta parametrar inkluderade antal gulekroppar, implantationer, resorptioner och levande foster, fostervikt/-längd och missbildningar/variationer. För både råttor och kanin rapporterades att epiklorhydrin varken var embryotoxiskt eller teratogent vid någon exponeringsnivå.

Spermier och reproduktionsorgan undersöktes på hanråttor efter peroral administration av epiklorhydrin under 10 veckor (0, 3,3, 10, 30 mg/kg/dag). Spermiestudier visade dosberoende minskning av antal spermier (testiklar, bitestiklar) och spermierörlighet och dosberoende ökning av onormala spermier. Signifikanta skillnader mot kontrollgrupp för dessa parametrar förelåg i högdosgruppen. Vidare rapporterades i stort sett dosberoende minskning av antioxidanter/antioxidantzymer (katalas, GST, SOD och GSH) och dosberoende ökning av MDA (indikator på oxidativ stress) i bitestiklar (vid 3,3 mg/kg/dag förelåg signifikans endast för minskning av GSH) (27).

I en äldre studie gavs epiklorhydrin (sondmätning) till hanråttor (12,5, 25, 50 mg/kg kroppsvikt/dag) under 21 dagar och till honråttor (25, 50, 100 mg/kg/dag) från 2 veckor före parning (oexponerade handjur) till avslutad dräktighet. Inga signifikanta effekter på reproduktionen noterades hos exponerade handjur. Hos handjur rapporterades total infertilitet vid den högsta dosen (den enda dos där detta studerades). Vid undersökning av spermier i bitestiklar påvisades signifikant, dosberoende försämring av olika parametrar för spermierörlighet vid alla doser. Antal spermier från bitestiklar var något (signifikant) minskat vid den högsta dosen, men detta bedömdes inte orsaka infertilitet (32). Olika parametrar för spermierörlighet (spermier i bitestiklar) och fertilitet undersöktes ytterligare i en senare studie på råttor med peroral administration av 6,25, 12,5, eller 25 mg/kg/dag under 23 dagar och parning med obehandlade honor. Signifikant minskning av andel befruktade ägg sågs vid alla doser (84,1%, 28,1%, 1,8% vs. 97,4% hos kontroller) och signifikant lägre andel implantationer vid de båda högsta doserna (93,2%, 42,6%, 0% vs. 85,8% hos kontroller). Det enda signifikanta värdet i lågdosgruppen vid spermieanalys var andel rörliga spermier (50,6% vs. 56,3%).

I mellandosgruppen var även några andra parametrar för spermierörlighet signifikant försämrade och i högdosgruppen noterades kraftiga försämringar (33). Observerade effekter på spermier är enligt författarna (32, 33) konsistenta med rapporterade metabola förändringar i spermier vid exponering för metaboliten 3-kloro-1,2-propandiol. Denna metabolit har rapporterats påverka bl.a. ATP-nivåer och spermierörlighet och orsaka försämrad spermiefunktion (25).

I en studie på råttor med injektion i bukhålan på hanrättor av 3 eller 6,25 mg epiklorhydrin/kg kroppsvikt/dag under 4 dagar och sedan insemination med spermier från bitestikeln i livmodern på honrättor påvisades betydligt lägre fertilitet (dosberoende), uttryckt som implantationer/graviditetsgulekroppar, än hos kontroller (8% och 2% vs. 62%). Inga signifikanta effekter sågs för parametrar avseende spermimorfologi eller antal spermier, men signifikant lägre procent rörliga och progressivt rörliga spermier noterades vid den högre dosen (13).

Dos-effekt-/dos-responssamband

Genotoxiska effekter har rapporterats i flera studier vid cytogenetisk undersökning av epiklorhydrinexponerade arbetare (tabell 1). I upprepade studier över arbetare vid en fabrik med tillverkning av epiklorhydrin sågs signifikant ökad frekvens kromosomaberrationer i lymfocyter. Exponeringen de första åren var 0,13- 1,3 ppm och senare ca 0,25 ppm (variationsvidd 0,05-0,5 ppm) (17, 29). Signifikant ökning av SCE i lymfocyter rapporterades hos en grupp arbetare (rökare) med exponering för genomsnittliga lufthalter på 1,1-3,9 ppm epiklorhydrin, medan ingen ökning av SCE påvisades hos arbetare exponerade för 0,1-0,2 ppm (4). I en annan studie med rapporterade lufthalter på 0,11-0,23 ppm och 0,2-2,6 ppm under korta perioder förelåg signifikant ökning av SCE i lymfocyter och nästan signifikant (borderline) ökad mikrokärnfrekvens. Signifikant ökning av hemoglobinaddukter påvisades också (i synnerhet hos rökare), men ingen korrelation mellan individuella data för hemoglobinaddukter och genetiska effekter förelåg (18). En ökning av perifera lymfocyter med kromosombrott sågs hos arbetare som kan ha varit exponerade för höga lufthalter epiklorhydrin. Exponeringsdata saknades, men lufthalterna var troligen <5 ppm (22).

I en tvärsnittsstudie rapporterades signifikant påverkan på lungfunktionen och fler som angav symptom från luftvägarna, jämfört med "oexponerade" kontroller, vid epiklorhydrinhalter i luft (8-timmars tidsvägda medelvärden) <0,2 ppm (20). Flera svagheter finns i studien (stora konfidensintervall, samtidig DMF-exponering m.m.). I en subpopulation påvisades att epiklorhydrinexponerade personer som saknade GSTM1-gen var extra känsliga (21). Dessa data stärker kausalsambandet och anger en källa till variation i individuell känslighet. Dos-responssambandet är dock osäkert.

I en inhalationsstudie på råttor påvisades skivepitelsmetaplas i nässlemhinna (2/100 djur) och inflammatoriska förändringar i lungor vid 10 ppm. Vid 30 ppm sågs tumörer i näshåla hos 2/100 djur (1 skivepitelscarinom) och vid 100 ppm skivepitelscarinom i näshåla hos 15/140 djur (19). I en långtidsstudie på råttor med peroral administration av doser på 2 och 10 mg epiklorhydrin/kg kroppsvikt

påvisades hyperplasi och dosberoende ökning av tumörer i magsäck (37). Observationen att epiklorhydrin ger tumörer där administrationssättet kan antas ha gett högst koncentration fick Ginsberg *et al.* (9) att jämföra målorgankoncentrationen i tre studier med olika administrationssätt (16, 19, 37). Författarna drar slutsatsen att den lokala dosraten är den faktor som starkast bestämmer cancerpotensen. En teoretisk beräkning med linjär extrapolering, baserad på tumörincidensen i näshåla (2/100) hos råttor vid 30 ppm i studien av Laskin *et al.* (19), gav en extra livstids-cancerrisk på 4 per 100 000 vid 40 års yrkesexponering för 0,19 mg epiklorhydrin/m³ (0,05 ppm) och 4 per 1000 vid 40 års exponering för 19 mg/m³ (4,9 ppm) (6).

Dosberoende och reversibelt minskad fertilitet hos hanråttor påvisades vid inhalationsexponering för 25 och 50 ppm epiklorhydrin (11). Något lägre andel rörliga spermier och något lägre andel befruktade ägg rapporterades vid peroral administration till hanråttor av 6,25 mg/kg kroppsvikt/dag. Vid doser $\geq 12,5$ mg/kg/dag (hanråttor) sågs försämring av flera parametrar för spermierörlighet och dosberoende minskning av befruktade ägg och implantationer (32, 33). Vid injektion i bukålan på hanråttor av 3 eller 6,25 mg epiklorhydrin/kg kroppsvikt/dag under 4 dagar förelåg dosberoende, betydligt lägre fertilitet än hos kontroller. Lägre procent rörliga och progressivt rörliga spermier observerades vid den högre dosen (13).

Dosberoende ökad incidens och grad av degenerativa förändringar i njurtubuli sågs hos hanråttor i studien av Laskin *et al.* (19), bl.a. vid långtidsexponering för 10 och 30 ppm. Ökad absolut och relativ njurvikt påvisades hos råttor (båda könen) vid 50 ppm, men ingen påverkan på njurfunktionen uppgavs föreligga (11). Vid upprepade peroral administration till råttor rapporterades ökad relativ levervikt och ökad förekomst av kronisk inflammation i njurarna hos handjur vid 5 mg/kg kroppsvikt/dag. Ökad relativ njurvikt rapporterades hos båda könen vid 19 mg/kg/dag. Ökade absoluta och relativa njur- och levervikter och hos handjur ökning av protein i urin och ökad förekomst av kronisk inflammation i njurarna sågs vid 25 mg/kg/dag (5).

Effekter på försöksdjur vid inhalationsexponering och peroral administration sammanfattas i tabell 2 och 3.

Slutsatser

Epiklorhydrin är ett direktverkande mutagen ämne som ger tumörer på försöksdjur och kromosomaberrationer hos exponerade arbetare och bör betraktas som carcinogent för människa trots att det saknas konklusiva epidemiologiska studier. Ökad förekomst av kromosomaberrationer i lymfocyter har registrerats hos exponerade arbetare vid 0,05-0,5 ppm. Irritationssymptom och något sämre lungfunktion har rapporterats i en humanstudie vid medellufthalter $<0,2$ ppm men dos-responssambandet är osäkert och kritisk effekt kan ej anges.

Vid inhalationsexponering har övergående försämrad fertilitet observerats hos hanråttor vid 25 ppm.

Epiklorhydrin är kontaktsensibiliserande och kan orsaka allergiskt kontakteksem. Exponering för epiklorhydrin som vätska kan ge allvarlig hud- och ögonskada beroende på ämnets reaktiva egenskaper. Epiklorhydrin tas lätt upp genom huden.

Tabell 1. Några studier med genotoxicitetstester efter yrkesmässig exponering för epiklorhydrin.

Målorgan	End-point	Resultat	Exponeringsnivå	Kommentar	Ref.
perifera lymfocyter	SCE	+ ¹ -	högexponerade: 1,1-3,9 ppm ² lågexponerade: 0,1-0,2 ppm ²	21 med hög epiklorhydrin-exponering 21+14 med låg epiklorhydrin-exponering 9+20 utan epiklorhydrin-exponering	4
perifera lymfocyter	Hprt-mutationer	-	0,11-0,23 ppm (45 tim/v) +	15 exponerade 14 kontroller	18
	SCE mikrokärnor	+ ±	0,2-2,6 ppm (3 tim/v)		
röda blod-kroppar	hemoglobin-addukter	+ ³	som ovan	15 exponerade 11+10 kontroller	18
perifera lymfocyter	kromosom-aberrationer	+	0,13-1,3 ppm	35 personer: före exponering (1,37% AC ⁴) 33 exponerade (samma): 1 års exponering (1,91% AC ⁴) 31 exponerade (samma): 2 års exponering (2,69% AC ⁴)	17
perifera lymfocyter	kromosom-aberrationer	+	0,25 ppm (variationssv.: 0,05-0,5); tidigare 0,13-1,3 ppm (samma fabrik som ovan; ref. 17)	28 exponerade (3,12% AC ⁴) 4 års exponering, 34 kontroller ⁵ (2,06% AC ⁴) 21 kontroller ⁶ (1,33% AC ⁴)	29, 30
perifera lymfocyter	kromosom-aberrationer	-	0,1 ppm (variationssv.: 0,01-0,3) och sällan toppar >0,26 ppm under 6 månader före provtagning; tidigare högre exponeringar (samma fabrik som ovan; ref. 29)	33 exponerade (2,00% AC ⁴) 8 års exponering, 25 kontroller (1,68% AC ⁴)	30
perifera lymfocyter	kromosom-aberrationer	+	ej redovisat (antas vara ≤5 ppm; 8 tim. tidsvägt medelv.)	93 exponerade, 75 kontroller	22

+ = signifikant ökning, ± = nästan signifikant (borderline) ökning, - = ingen (signifikant) ökning

¹ p<0,02 för rökare med hög exponering för epiklorhydrin (n=9) jämfört med rökare med låg (n=19) eller ingen (n=14) exponering för epiklorhydrin; p<0,05 för rökare och icke rökare med hög exponering jämfört med låg eller ingen exponering för epiklorhydrin.

² tidsvägda medelvärden (medianvärden)

³ signifikant vid jämförelse med svensk kontrollgrupp (n=10)

⁴ AC=aberranta celler

⁵ matchade kontroller

⁶ kontroller från allmänbefolkningen

Tabell 2. Effekter vid inhalationsexponering i några djurexperimentella studier.

Exponering		Djurslag (kön)	Effekt	Ref.
ppm	tid			
2,5	7 timmar/dag, dag 6-15 (råtta) dag 6- 18 (kanin) av dräktighet	råtta (♀) kanin (♀)	Råtta, kanin: ingen påverkan på reproduktion/embryo/foster.	12
5	6 timmar/dag, 5 dagar/vecka, 10 veckor	råtta (♂♀) ³ kanin (♂)	Råtta, kanin: inga irritationsrelaterade effekter; ej försämrade fertilitet.	11
10 ¹	6 timmar/dag, 5 dagar/vecka, livstids- exponering	råtta (♂)	Skivepitelsmetaplas i nässlemhinna (2/100), histopatologiska förändringar i lungor (bl.a. inflammation), något ökad incidens och grad av bl.a. tubulära degenerativa förändringar i njurar.	19
25	6 timmar/dag, 5 dagar/vecka, 10 veckor	råtta (♂♀) ³ kanin (♂)	Råtta: reversibla minimala till måttliga irritationsrelaterade effekter i nos (inflammation, fokal frätskada, metaplas, hyperplasi); försämrade fertilitet hos handjur (reversibelt), ej försämrade fertilitet hos hondjur. Kanin: reversibla irritationsrelaterade effekter i nos (inflammation, fokal frätskada, metaplas); ingen påverkan på fertilitet/spermier.	11
25	7 timmar/dag, dag 6-15 (råtta), dag 6- 18 (kanin) av dräktighet	råtta (♀) kanin (♀)	Råtta: minskad kroppsviktökning och födokonsumtion hos mödrar; ingen påverkan på reproduktion/embryo/ foster. Kanin: ingen påverkan på reproduktion/embryo/foster.	12
30 ¹	6 timmar/dag, 5 dagar/vecka, livstids- exponering	råtta (♂)	Skivepitelsmetaplas i nässlemhinna (4/100), tumörer i nashåla (2/100, 1 skivepitelscarinom, 1 papillom), histopatologiska förändringar i lungor (bl.a. inflammation), ökad incidens och grad av bl.a. tubulära degenerativa förändringar i njurar, sämre viktutveckling.	19
50 ²	6 timmar/dag, 5 dagar/vecka, 10 veckor	råtta (♂♀) ³ kanin (♂)	Råtta: reversibla måttliga till allvarliga irritationsrelaterade effekter i nos (se 25 ppm), något sämre viktökning, ökad absolut och relativ njurvikt (ej påverkad njurfunktion); mycket försämrade fertilitet hos handjur (reversibelt), ej försämrade fertilitet hos hondjur. Kanin: sämre viktökning, reversibla irritationsrelaterade effekter i nos (se 25 ppm); ingen påverkan på fertilitet/spermier.	11
100 ¹	6 timmar/dag, 30 dagar	råtta (♂)	Skivepitelsmetaplas i nässlemhinna (14/140), tumörer i nashåla (17/140, 15 skivepitelscarinom, 2 papillom), bronkialtumör (1/140, papillom), allvarliga inflam- matoriska förändringar i luftvägar, ökad incidens och grad av bl.a. tubulära degenerativa förändringar i njurar.	19

Tabell 2. Fortsättning.

Exponering		Djurslag (kön)	Effekt	Ref.
ppm	tid			
120	6 timmar/dag, 5 dagar/vecka, 11 expo- neringar	råtta (♂♀)	Ansträngd andning (efter 3 timmar), vikt förlust, ökad proteinutsöndring i urin, histopatologiska förändringar i lungor (bl.a. inflammation, ödem), njurar (bl.a atrofi i tubuli) och lever.	7
360	6 timmar	råtta (♂)	LC ₅₀ , blödningar och ödem i lunga.	19
363	15 minuter	råtta (♂)	33% reducerad andningshastighet.	8

¹ 10, 30 och 100 ppm kan motsvara 11, 33 och 110 mg/kg kroppsvikt/dag (9).

² Författarna anger att (dags)dosen kan motsvara 58 mg/kg (råtta) respektive 36 mg/kg (kanin) om man antar 100% absorption.

³ Honrättor paradades med oexponerade hanrättor efter exponeringsperioden. .

Tabell 3. Effekter vid peroral administration i några djurexperimentella studier.

Exponering		Djurslag (kön)	Effekt	Ref.
dos, mg/kg	tid kroppsvikt och dag			
1 (sond.)	90 d	råtta (♂♀)	NOAEL i studien.	5
2 (sond.)	5 d/v, 2 år	råtta (♂♀)	Magsäck: hyperplasi 24/49 (♂) 12/44 (♀), papillom 6/49 (♂) 3/44 (♀), skivepitelscarinom 6/49 (♂) 2/44 (♀).	37
3 (sond.)	10 d	råtta (♂♀)	Minimal hyperplasi/hyperkeratos i magsäcksslemhinna (♀).	5
3,3	10 v	råtta (♂)	Signifikant minskning av GSH i bitestiklar.	27
5	en dos	mus (♀)	Ökad andel onormala celler i benmärg (6,0%; 4,0% hos DMSO-kontroller).	28
5 (sond.)	90 d	råtta (♂♀)	Minimal hyperplasi/hyperkeratos av magsäcksslemhinna; någon degeneration i magsäcksslemhinna (♂), signifikant ökad relativ levervikt (♂), ökad förekomst av kronisk inflammation i njurarna (♂).	5
6,25 (sond.)	23 d	råtta (♂)	Signifikant lägre andel rörliga spermier, signifikant minskning av andel befruktade ägg.	33
7 (sond.)	10 d	råtta (♂♀)	Minimal hyperplasi/hyperkeratos i magsäcksslemhinna.	5
10	10 v	råtta (♂)	Signifikant minskning av antioxidanter/antioxidantzymer (katalas, GST, SOD och GSH) och signifikant ökning av MDA i bitestiklar.	27
10 (sond.)	5 d/v, 2 år	råtta (♂♀)	Magsäck: hyperplasi 6/49 (♂) 7/39 (♀), papillom 4/49 (♂), skivepitelscarinom 35/49 (♂) 24/39 (♀).	37
12,5 (sond.)	21 d	råtta (♂)	Signifikant försämring av olika parametrar för spermierörlighet.	32

Tabell 3. Fortsättning.

Exponering		Djurslag (kön)	Effekt	Ref.
dos, mg/kg	tid kroppsvikt och dag			
12,5 (sond.)	23 d	råtta (♂)	Signifikant lägre andel rörliga spermier, parametrar för spermierörlighet signifikant försämrade, signifikant minskning av andel befruktade ägg, signifikant lägre andel implantationer.	33
19 (sond.)	10 d	råtta (♂♀)	Minimal-mild hyperplasi/hyperkeratos i magsäcksslemhinna, signifikant ökad relativ njurvikt; signifikant ökad relativ levervikt och något sämre viktutveckling (♂).	5
20	en dos	mus (♀)	Ökad andel onormala celler i benmärg (24,0%, 4,0% hos DMSO-kontroller).	28
25 (sond.)	21 d	råtta (♂)	Signifikant försämring av olika parametrar för spermierörlighet.	32
25 (sond.)	23 d	råtta (♂)	Signifikant lägre andel rörliga spermier, parametrar för spermierörlighet mycket försämrade, signifikant minskning av andel befruktade ägg, signifikant lägre andel implantationer.	33
25 (sond.)	2 v före parning till avslutad dräktighet	råtta (♀)	Inga signifikanta effekter på reproduktionen.	32
25 (sond.)	90 d	råtta (♂♀)	Mild-måttlig hyperplasi/hyperkeratos av magsäcksslemhinna; viss degeneration i magsäcksslemhinna (♂), signifikant minskning av hemoglobin (♂), hematokrit (♂) och antal röda blodkroppar, signifikant ökade absoluta och relativa njur- och levervikter, signifikant lägre kreatininnivåer i serum (♀), ökning av urinprotein och ökad förekomst av kronisk inflammation i njurarna (♂).	5
30	10 v	råtta (♂)	Signifikant minskning av antioxidanter/antioxidantzymer (katalas, GST, SOD och GSH) och signifikant ökning av MDA i bitestiklar, signifikant minskning av antal spermier (testiklar, bitestiklar) och spermierörlighet, signifikant ökning av onormala spermier.	27
375 ppm*	81 v	råtta (♂)	Magsäck (skivepitel): hyperplasi 7/9, papillom 0/9, carcinom 0/9.	16
40	en dos	mus (♀)	Ökad andel onormala celler i benmärg (22,4%; 4,0% hos DMSO-kontroller).	28
46 (sond.)	10 d	råtta (♂♀)	Mild-måttlig hyperplasi/hyperkeratos och låggradig degeneration i magsäcksslemhinna, signifikant ökade relativa lever-, njur- och testikelvikter, signifikant sämre viktutveckling (och födointag), effekter på blodbild.	5
50	en dos	mus (♂)	Ej signifikant ökad frekvens kromosomaberrationer i benmärgsceller.	24
50 (sond.)	21 d före parning	råtta (♂)	Infertilitet, signifikant försämring av olika parametrar för spermierörlighet, liten (signifikant) minskning av antal spermier (bitestiklar).	32

Tabell 3. Fortsättning.

Exponering		Djurslag (kön)	Effekt	Ref.
dos, mg/kg	tid kroppsvikt och dag			
50 (sond.)	2 v före parning till avslutad dräktighet	råtta (♀)	Inga signifikanta effekter på reproduktionen.	32
750 ppm*	81 veckor	råtta (♂)	Magsäck (skivepitel): hyperplasi 9/10, papillom 1/10, carcinom 1/10.	16
100 (sond.)	2 v före parning till avslutad dräktighet	råtta (♀)	Inga signifikanta effekter på reproduktionen.	32
1500 ppm*	81 v	råtta (♂)	Magsäck (skivepitel): hyperplasi 12/12, papillom 7/12, carcinom 2/12; munhåla (skivepitel): carcinom 2/12.	16

sond. = sondmatning; d = dagar; v = veckor

*I dricksvatten; 375 ppm (totaldos 5 g/råtta), 750 ppm (totaldos 8,9 g/råtta), 1500 ppm (totaldos 15,1 g/råtta) = 34, 70 och 175 mg/kg kroppsvikt/dag (9).

Potentiella intressekonflikter

Gunnar Johanson (ledamot) har anmält att han medverkat i SCOELs värdering av epiklorhydrin 2011.

Referenser

1. ACGIH. Epichlorohydrin. *Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices*. 7th ed. Cincinnati, Ohio: American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 2001:7 pp.
2. Amoore JE, Hautala E. Odor as an aid to chemical safety: odor thresholds compared with threshold limit values and volatilities for 214 industrial chemicals in air and water dilution. *J Appl Toxicol* 1983;3:272-290.
3. Buckley LA, Jiang XZ, James RA, Morgan KT, Barrow CS. Respiratory tract lesions induced by sensory irritants at the RD50 concentration. *Toxicol Appl Pharmacol* 1984;74:417-429.
4. Cheng TJ, Hwang SJ, Kuo HW, Luo JC, Chang MJW. Exposure to epichlorohydrin and dimethylformamide, glutathione S-transferases and sister chromatid exchange frequencies in peripheral lymphocytes. *Arch Toxicol* 1999;73:282-287.
5. Daniel FB, Robinson M, Olson GR, Page NP. Toxicity studies of epichlorohydrin in Sprague-Dawley rats. *Drug Chem. Toxicol* 1996;19:41-58.
6. DECOS (Dutch Expert Committee on Occupational Standards). Epichlorohydrin. *Health based calculated occupational cancer risk values*. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2000; publication no. 2000/10OSH.
7. Gage JC. The toxicity of epichlorohydrin vapour. *Brit J Ind Med* 1959;16:11-14.
8. Gardner RJ, Burgess BA, Kennedy GL. Sensory irritation potential of selected nasal tumorigens in the rat. *Food Chem Toxicol* 1985;23:87-92.

9. Ginsberg GL, Pepekko WE, Goble RL, Hattis DB. Comparison of contact site cancer potency across dose routes. Case study with epichlorohydrin. *Risk Analysis* 1996;16:667-681.
10. IARC. Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. Vol. 71. Lyon: International Agency for Research on Cancer 1999;71:603-628.
11. John JA, Quast JF, Murray FJ, Calhoun LG, Staples RE. Inhalation toxicity of epichlorohydrin: Effects on fertility in rats and rabbits. *Toxicol Appl Pharmacol* 1983;68:415-423.
12. John JA, Gushow TS, Ayres JA, Hanley TR, Quast JF, Rao KS. Teratologic evaluation of inhaled epichlorohydrin and allyl chloride in rats and rabbits. *Fund Appl Toxicol* 1983;3:437-442.
13. Klinefelter GR, Laskey JW, Ferrell J, Suarez JD, Roberts NL. Discriminant analysis indicates a single sperm protein (SP22) is predictive of fertility following exposure to epididymal toxicants. *J Androl* 1997;18:139-150.
14. Kolman A, Dušinská M. Comparison of propylene oxide and epichlorohydrin effects in two transformation tests (C3H/10T1/2 and SHE cells). *Toxicol Lett* 1995;81:213-221.
15. Kolman A, Chovanec M, Osterman-Golkar S. Genotoxic effects of ethylene oxide, propylene oxide and epichlorohydrin in humans: update review (1990-2001). *Mutat Res* 2002;512:173-194.
16. Konishi Y, Kawabata A, Denda A, Ikeda T, Katada H, Maruyama H, Higashiguchi R. Forestomach tumors induced by orally administered epichlorohydrin in male Wistar rats. *Gann* 1980;71:922-923.
17. Kučerová M, Zhurkov VS, Polívková Z, Ivanova JE. Mutagenic effects of epichlorohydrin. *Mutat Res* 1977;48:355-360.
18. Landin Hindso H, Grummt T, Laurent C, Tates A. Monitoring of occupational exposure to epichlorohydrin by genetic effects and hemoglobin adducts. *Mutat Res* 1997;381:217-226.
19. Laskin S, Sellakumar AR, Kuschner M, Nelson N, La Mendola S, Rusch GM, Katz GV, Dulak NC, Albert RE. Inhalation carcinogenicity of epichlorohydrin in noninbred Sprague-Dawley rats. *JNCI* 1980;65:751-757.
20. Luo JC, Kuo HW, Cheng TJ, Chang MJW. Pulmonary function abnormality and respiratory tract irritation symptoms in epichlorohydrin-exposed workers in Taiwan. *Am J Ind Med* 2003;43:440-446.
21. Luo JC, Cheng TJ, Kuo HW, Chang MJW. Decreased lung function associated with occupational exposure to epichlorohydrin and the modification effects of glutathione S-transferase polymorphisms. *J Occup Environ Med* 2004;46:280-286.
22. Picciano D. Cytogenetic investigation of occupational exposure to epichlorohydrin. *Mutat Res* 1979;66:169-173.
23. Prens EP, de Jong G, van Joost T. Sensitization to epichlorohydrin and epoxy system components. *Contact Dermatitis* 1986;15:85-90.
24. Rossi AM, Migliore L, Lascialfari D, Sbrana I, Loprieno N, Tortoreto M, Bidoli F, Pantarotto C. Genotoxicity, metabolism and blood kinetics of epichlorohydrin in mice. *Mutat Res* 1983;118:213-226.
25. SCOEL. *Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for epichlorohydrin*. SCOEL/SUM/169, September 2011.
26. Seidegård J, Pero RW. The genetic variation and the expression of human glutathione transferase mu. *Klin Wochenschr* 1988;66 Suppl 11:125-126.
27. Shin IS, Lim JH, Kim SH, Kim KH, Park NH, Bae CS, Kang SS, Moon C, Kim SH, Jun W, Kim JC. Induction of oxidative stress in the epididymis of rats after subchronic exposure to epichlorohydrin. *Bull Environ Contam Toxicol* 2010;84:667-671.
28. Šrám RJ, Černá M, Kučerová M. The genetic risk of epichlorohydrin as related to the occupational exposure. *Biol Zbl* 1976;95:451-462.

29. Srám RJ, Zudová Z, Kuleshov NP. Cytogenetic analysis of peripheral lymphocytes in workers occupationally exposed to epichlorohydrin. *Mutat Res* 1980;70:115-120.
30. Srám RJ, Landa L, Samková I. Effect of occupational exposure to epichlorohydrin on the frequency of chromosome aberrations in peripheral lymphocytes. *Mutat Res* 1983;122:59-64.
31. Thorgeirsson A, Fregert S. Allergenicity of epoxy resins in the guinea pig. *Acta Derm Venereol* 1977;57:253-256.
32. Toth GP, Zenick H, Smith MK. Effects of epichlorohydrin on male and female reproduction in Long-Evans rats. *Fund Appl Toxicol* 1989;13:16-25.
33. Toth GP, Stober JA, Zenick H, Read EJ, Christ SA, Smith MK. Correlation of sperm motion parameters with fertility in rats treated subchronically with epichlorohydrin. *J Androl* 1991;12:54-61.
34. Van Joost Th. Occupational sensitization to epichlorohydrin and epoxy resin. *Contact Dermatitis* 1988;19:278-280.
35. Van Joost Th, Roesyanto ID, Satyawan I. Occupational sensitization to epichlorohydrin (ECH) and bisphenol-A during the manufacture of epoxy resin. *Contact Dermatitis* 1990;22:125-126.
36. Waechter JM, Veenstra GE. Epoxy compounds - aromatic diglycidyl ethers, polyglycidyl ethers, glycidyl esters, and miscellaneous epoxy compounds. In: Bingham E, Cofrancesco B, Powell CH, eds. *Patty's Toxicology*, vol 6, 5th ed. New York: John Wiley & Sons inc, 2001:1087-1145.
37. Wester PW, van der Heijden CA, Bisschop A, van Esch GJ. Carcinogenicity study with epichlorohydrin (CEP) by gavage in rats. *Toxicology* 1985;36:325-339.

Sammanfattning

Montelius J (ed). *Vetenskapligt underlag för hygieniska gränsvärden*. 33. Arbete och Hälsa 2013;47(8):1-101. Göteborgs Universitet.

Sammanställningar baserade på kritisk genomgång och värdering av de vetenskapliga fakta, vilka är relevanta som underlag för fastställande av hygieniskt gränsvärde. Volymen omfattar de underlag som avgivits från Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden vid Arbetsmiljöverket under perioden juni 2012 till och med oktober 2013.

Nyckelord: Epiklorhydrin, Hygieniskt gränsvärde, Kvarts, N-Metyl-2-pyrrolidon, Riskvärdering, Toxikologi, Vetenskapligt underlag.

Summary

Montelius J (ed). *Scientific Basis for Swedish Occupational Standards*. 33. Arbete och Hälsa 2013; 47(8):1-101. University of Gothenburg, Sweden.

Critical review and evaluation of those scientific data which are relevant as a background for discussion of Swedish occupational exposure limits. This volume consists of the consensus reports given by the Swedish Criteria Group for Occupational Standards at the Swedish Work Environment Authority from June, 2012 through October, 2013.

Key Words: Consensus report, Epichlorohydrin, N-Methyl-2-pyrrolidone, Occupational exposure limit (OEL), Quartz, Risk assessment, Scientific basis, Silica, Toxicology.

An English version "Scientific Basis for Swedish Occupational Standards. XXXIII" will be published in Arbete och Hälsa 2014.

BILAGA

Publicerade vetenskapliga underlag i denna och tidigare volymer

Ämne	Godkänd datum	Publicerad i AoH år:volym(nr)	Nr. i serien av vetenskapliga underlag
Acetaldehyd	1987-02-17	1987:38	8
Acetamid	1991-12-11	1992:46	13
Aceton	1987-10-20	1988:31	9
Acetonitril	1989-09-12	1991:7	11
Akrylamid	1991-04-17	1992:2	12
Akrylater	1984-09-12	1985:31	6
Akrylnitril	1987-04-28	1987:38	8
Alicykliska kolväten, C ₅ -C ₁₅	1984-04-25	1984:43	5
Alifatiska aminer	1982-08-25	1983:35	4
Alifatiska kolväten, C ₁₀ -C ₁₅	1983-06-01	1983:35	4
Alifatiska monoketoner	1990-09-05	1992:2	12
Alkaner, C ₁₀ -C ₁₅	1983-06-01	1983:35	4
Allylalkohol	1986-09-09	1987:38	8
Allylamin	1983-08-25	1983:35	4
Allylklorid	1989-06-06	1989:31	10
Aluminium	1982-04-21	1982:23	3
reviderat	1994-09-14	1995:18	16
Aluminiumtrifluorid	2004-09-15	2005:16	26
p-Aminoazobensen	1980-02-29	1981:19	1
Ammoniak	1987-04-28	1987:38	8
reviderat	2005-10-24	2006:9	27
Ammoniumfluorid	2004-09-15	2005:16	26
Amylacetat	1983-03-23	1983:35	4
reviderat	2000-06-14	2000:21	21
Anilin	1988-10-26	1989:31	10
Antimon och antimonföreningar	1999-12-08	2000:21	21
Antrakinson	1987-11-26	1988:31	9
Arsenik, oorganisk	1980-12-09	1982:8	2
reviderat	1984-02-15	1984:43	5
Arsin	1987-10-20	1988:31	9
Asbest	1981-10-21	1982:23	3
Asfaltrök	2010-04-14	2011:45(3)	31
Barium	1987-06-16	1987:38	8
reviderat	1994-01-26	1994:29	15
Bensen	1981-03-04	1982:8	2
reviderat	1988-02-24	1988:31	9
Bensoylperoxid	1985-02-13	1985:31	6

Beryllium	1984-04-25	1984:43	5
Bitumenrök	2010-04-14	2011:45(3)	31
Bly, oorganiskt	1980-02-29	1981:19	1
reviderat	1990-09-05	1992:2	12
reviderat	2004-12-08	2005:16	26
Bomullsdamm	1986-02-19	1986:34	7
Bornitrid	1993-01-27	1993:36	14
Borsyra, Borax	1982-10-06	1983:35	4
Butadien	1985-10-23	1986:34	7
1-Butanol	1981-06-17	1982:23	3
Butanoler	1984-06-06	1984:43	5
1-Butylacetat	1984-06-06	1984:43	5
Butylacetater	1998-02-11	1998:24	19
n-Butylakrylat	2011-09-28	2012:46(6)	32
Butylamin	1982-08-25	1983:35	4
Butylglykol	1982-10-06	1983:35	4
γ-Butyrolakton	2004-06-02	2004:16	25
Cyanamid	1998-09-30	1999:25	20
Cyanoakrylater	1997-03-05	1997:24	18
Cyanväte	2001-02-07	2001:19	22
Cykloalkaner, C5-C15	1984-04-25	1984:43	5
Cyklohexanon	1982-03-10	1982:23	3
reviderat	1999-02-24	1999:25	20
Cyklohexanonperoxid	1985-02-13	1985:31	6
Cyklohexylamin	1990-02-07	1991:7	11
Desfluran	1998-05-27	1998:24	19
Diacetonalkohol	1988-12-14	1989:31	10
4,4'-Diaminodifenylmetan (MDA)	1987-06-16	1987:38	8
reviderat	2001-10-03	2002:18	23
4,4'-diamino-3-3'-diklorofenylmetan (MOCA)	2004-02-04	2004:16	25
1,2-Dibrom-3-klorpropan (DBCP)	1979-05-30	1981:19	1
Dicyklopentadien	1994-03-23	1994:29	15
Dieselavgaser	2002-12-04	2003:15	24
Dietanolamin	1991-09-04	1992:46	13
Dietylamin	1982-08-25	1983:35	4
reviderat	2011-02-16	2012:46(6)	32
2-Dietylaminioetanol (DEAE)	1995-01-25	1995:18	16
Dietylglykol	1992-09-16	1993:36	14
Dietylglykolbutyleter +acetat	1995-01-25	1995:18	16
Dietylglykoletyleter + acetat	1996-12-11	1997:24	18
Dietylglykolisobutyleter	1995-01-25	1995:18	16
Dietylglykolmetyleter + acetat	1996-03-13	1996:24	17
Dietyltriämin	1982-08-25	1983:35	4
reviderat	1995-01-25	1995:18	16
Difenylamin	1995-01-25	1995:18	16

4,4'- Difenylmetandiisocyanat (MDI)	1981-04-08	1982:8	2
reviderat	1988-04-27	1988:31	9
reviderat	2001-05-30	2001:19	22
Diisocyanater	1981-04-08	1982:8	2
reviderat	1988-04-27	1988:31	9
reviderat	2001-05-30	2001:19	22
Diisopropylamin	1990-02-07	1991:7	11
Diklorbensener	1998-02-11	1998:24	19
Diklordifluormetan	1982-06-02	1982:23	3
1,2-Dikloretan	1980-02-29	1981:19	1
Diklormetan	1980-02-29	1981:19	1
Dikumylperoxid	1985-02-13	1985:31	6
Dikväveoxid	1981-12-09	1982:23	3
reviderat	2006-06-07	2006:9	27
N,N-Dimetylacetamid	1994-03-23	1994:29	15
Dimetyladipat	1998-12-09	1999:25	20
Dimetylamin	1997-12-10	1998:24	19
N,N-Dimetylanilin	1989-12-12	1991:7	11
Dimetyldisulfid	1986-09-09	1987:38	8
Dimetyleter	1994-09-14	1995:18	16
Dimetyletylamin	1991-06-12	1992:2	12
Dimetylformamid (DMF)	1983-03-23	1983:35	4
Dimetylglutarat	1998-12-09	1999:25	20
Dimetylhydrazin	1993-01-27	1993:36	14
Dimetylsuccinat	1998-12-09	1999:25	20
Dimetylsulfid	1986-09-09	1987:38	8
Dimetylsulfoxid, DMSO	1991-12-11	1992:46	13
Dinitrotoluen	1991-04-17	1992:2	12
Dioxan	1982-08-25	1983:35	4
reviderat	1992-03-04	1992:46	13
Dipropylenglykol	1993-05-26	1993:36	14
Dipropylenglykolmonometyleter	1990-12-12	1992:2	12
Disulfiram	1989-10-31	1991:7	11
Epiklorhydrin	2013-10-02	2013:47(8)	33
Enzymer, industriella	1996-06-05	1996:24	17
Etanolamin	1991-09-05	1992:46	13
reviderat	2012-05-30	2012:46(6)	32
Etanolånga	1990-05-30	1991:7	11
Eten (Etylen)	1996-12-11	1997:24	18
Etylacetat	1990-03-28	1991:7	11
Etylamin	1982-08-25	1983:35	4
reviderat	2011-02-16	2012:46(6)	32
Etylamylketon	1990-09-05	1992:2	12
Etylbensen	1986-12-16	1987:38	8
Etylendiamin	1982-08-25	1983:35	4
Etylenglykol	1981-10-21	1982:23	3
Etylenglykoldinitrat	1985-02-13	1985:31	6
Etylenglykoetyleter + acetat	2008-02-06	2009:43(1)	29

Etylenglykolmetyleter + acetat	1999-06-02	1999:25	20
Etylenglykolisopropyleter +acetat	1994-11-16	1995:18	16
Etylenglykolmonopropyleter + acetat	1993-09-15	1994:29	15
Etylenklorid	1980-02-29	1981:19	1
Etylenoxid	1981-12-09	1982:23	3
Etylentiourinämne	2000-09-27	2001:19	22
Etyleter	1993-01-27	1993:36	14
Etylglykol	1982-10-06	1983:35	4
Etylklorid	1991-12-11	1992:46	13
Fenol	1985-02-13	1985:31	6
Ferbam	1989-09-12	1991:7	11
Fibrer, naturliga kristallina (utom asbest)	1991-06-12	1992:2	12
Fibrer, oorganiska syntetiska	1981-03-04	1982:8	2
reviderat	1987-12-01	1988:31	9
Fibrer, syntetiska oorganiska och organiska	1990-05-30	1991:7	11
Fluorider	2004-09-15	2005:16	26
Fluorväte	1984-04-25	1984:43	5
reviderat	2004-09-15	2005:16	26
Formaldehyd	1979-11-20	1981:19	1
reviderat	1982-08-25	1983:35	4
reviderat	2010-06-09	2011:45(3)	31
Formamid	1989-12-12	1991:7	11
Fosforklorider	1998-09-30	1999:25	20
Fosforoxider	1998-02-11	1998:24	19
Fosforsyra	2009-06-03	2010:44(2)	30
Fotogen	1988-02-24	1988:31	9
Freoner	1982-06-02	1982:23	3
Ftalater	1982-12-08	1983:35	4
Ftalsyraanhydrid	1989-09-12	1991:7	11
Furfural	1984-04-25	1984:43	5
Furfurylalkohol	1985-02-13	1985:31	6
Gallium	1995-01-25	1995:18	16
Glutaraldehyd	1998-09-30	1999:25	20
Glykoletrar	1982-10-06	1983:35	4
Glyoxal	1995-09-13	1996:24	17
Grafit	1997-12-10	1998:24	19
Halotan	1985-04-25	1985:31	6
2-Heptanon	1990-09-05	1992:2	12
3-Heptanon	1990-09-05	1992:2	12
Hexakloretan	1993-09-15	1994:29	15
Hexametylendiisocyanat (HDI)	1981-04-08	1982:8	2
reviderat	1988-04-27	1988:31	9
reviderat	2001-05-30	2001:19	22
Hexametylentetramin	1982-08-25	1983:35	4
n-Hexan	1982-01-27	1982:23	3
n-Hexanal	2006-03-29	2006:9	27

2-Hexanon	1990-09-05	1992:2	12
Hexylenglykol	1993-11-17	1994:29	15
Hydrazin	1992-05-13	1992:46	13
Hydrokinon	1989-10-31	1991:7	11
Indium	1994-03-23	1994:29	15
Industriella enzymer	1996-06-05	1996:24	17
Isocyansyra (ICA)	2001-12-05	2002:18	23
Isoforon	1991-02-20	1992:2	12
Isoforondiisocyanat	1981-04-08	1982:8	2
reviderat	1988-04-27	1988:31	9
Isopropanol	1981-12-09	1982:23	3
Isopropylamin	1990-02-07	1991:7	11
Isopropylbensen	1982-06-02	1982:23	3
Isopropylglykol	1994-11-16	1995:18	16
Järndimetylditiokarbamat	1989-09-12	1991:7	11
Kadmium	1980-01-18	1981:19	1
reviderat	1984-02-15	1984:43	5
reviderat	1992-05-13	1992:46	13
reviderat	2003-02-05	2003:15	24
Kalciumfluorid	2004-09-15	2005:16	26
Kalciumhydroxid	1999-02-24	1999:25	20
Kalciumnitrid	1993-01-27	1993:36	14
Kalciumoxid	1999-02-24	1999:25	20
Kaliumaluminiumfluorid	1997-06-04	1997:24	18
Kaliumcyanid	2001-02-07	2001:19	22
Kaliumdikromat	2000-05-24	2000:21	21
Kaliumfluorid	2004-09-15	2005:16	26
Kaliumhydroxid	2000-03-15	2000:21	21
Kaprolaktam	1989-10-31	1991:7	11
Katekol	1991-09-04	1992:46	13
Klor	1980-12-09	1982:8	2
Klorbensen	1992-09-16	1993:36	14
reviderat	2003-04-02	2003:15	24
o-Klorbensylidenmalononitril	1994-06-01	1994:29	15
Klordifluormetan	1982-06-02	1982:23	3
Klordioxid	1980-12-09	1982:8	2
Klorfenoler	1985-09-04	1986:34	7
Klorkresol	1990-12-12	1992:2	12
Kloropren	1986-04-16	1986:34	7
Kobolt	1982-10-27	1983:35	4
reviderat	2003-10-22	2004:16	25
Koldioxid	2011-06-15	2012:46(6)	32
Kolmonoxid	1981-12-09	1982:23	3
Koppar	1981-10-21	1982:23	3
Kreosot	1988-10-26	1989:31	10
reviderat	2007-12-05	2009:43(1)	29

Kresol	1998-02-11	1998:24	19
Krom	1979-12-14	1981:19	1
reviderat	1993-05-26	1993:36	14
reviderat	2000-05-24	2000:21	21
Kromtrioxid	2000-05-24	2000:21	21
Kumen	1982-06-02	1982:23	3
Kvarts	1996-03-13	1996:24	17
reviderat	2012-12-31	2013;47(8)	33
Kviksilver, oorganiskt	1984-04-25	1984:43	5
Kväveoxider	1985-12-11	1986:34	7
Kväveoxid	1985-12-11	1986:34	7
reviderat	2007-06-13	2008:42(3)	28
Kvävedioxid	1985-12-11	1986:34	7
reviderat	2007-09-12	2008:42(3)	28
Lacknafta	1986-12-16	1987:38	8
reviderat	2006-11-13	2006:9	27
Laktater	1995-03-29	1995:18	16
Laktatestrar	1999-06-02	1999:25	20
Litium med föreningar	2003-06-04	2003:15	24
Litiumbornitrid	1993-01-27	1993:36	14
Litiumnitrid	1993-01-27	1993:36	14
Lustgas	1981-12-09	1982:23	3
reviderat	2006-06-07	2006:9	27
Lösningsmedelsblandning, neurotoxicitet	1985-04-25	1985:31	6
Maleinsyraanhydrid	1989-09-12	1991:7	11
Mangan	1983-02-15	1983:35	4
reviderat	1991-04-17	1992:2	12
reviderat	1997-06-04	1997:24	18
Mesityloxid	1983-05-04	1983:35	4
Metakrylater	1984-09-12	1985:31	6
Metanol	1985-04-25	1985:31	6
Metylacetat	1990-03-28	1991:7	11
Metylamin	1982-08-25	1983:35	4
Metylamylalkohol	1993-03-17	1993:36	14
Metylbromid	1988-04-27	1988:31	9
4,4'-Metylendianilin (MDA)	1987-06-16	1987:38	8
reviderat	2001-10-03	2002:18	23
4,4'-Metylen-di-(2-kloroanilin) (MOCA)	2004-02-04	2004:16	25
Metylenklorid	1980-02-29	1981:19	1
Metyletylketon	1985-02-13	1985:31	6
Metyletylketonperoxid	1985-02-13	1985:31	6
Metylformiat	1989-12-12	1991:7	11
Metylglykol	1982-10-06	1983:35	4
Metyloamylketon	1990-09-05	1992:2	12
reviderat	2002-02-06	2002:18	23
Metylisocyanat (MIC)	2001-12-05	2002:18	23
Metyljodid	1979-05-30	1981:19	1

Metylklorid	1992-03-04	1992:46	13
Metylkloroform	1981-03-04	1982:8	2
Metylmerkaptan	1986-09-09	1987:38	8
Metylmetakrylat	1993-03-17	1993:36	14
Metylpyrrolidon	1987-06-16	1987:38	8
reviderat	2012-12-05	2013; 47(8)	33
Metyl-t-butyleter	1987-11-26	1988:31	9
reviderat	1998-09-30	1999:25	20
α -Metylstyren	2000-11-01	2001:19	22
Mjöldamm	1997-12-10	1998:24	19
Molybden	1982-10-27	1983:35	4
reviderat	2009-02-04	2010;44(2)	30
Monoklorbensen	1992-09-16	1993:36	14
Monoklorättiksyra	1991-02-20	1992:2	12
Monometylhydrazin	1992-03-04	1992:46	13
Monoterpener, några	1987-02-17	1987:38	8
Morfolin	1982-12-08	1983:35	4
reviderat	1996-06-05	1996:24	17
Myrsyra	1988-06-15	1988:31	9
Natriumfluorid	2004-09-15	2005:16	26
Naftalen	1998-05-27	1998:24	19
1,5-Naftylen-diisocyanat	1981-04-08	1982:8	2
reviderat	1988-04-27	1988:31	9
Natriumcyanid	2001-02-07	2001:19	22
Natriumhydroxid	2000-08-24	2000:21	21
Naturliga kristallina fibrer (utom asbest)	1991-06-12	1992:2	12
Nickel	1982-04-21	1982:23	3
Nikotin	2004-06-02	2004:16	25
Nitroetan	1989-04-04	1989:31	10
Nitroglycerin	1985-02-13	1985:31	6
Nitroglykol	1985-02-13	1985:31	6
Nitrometan	1989-06-06	1989:31	10
Nitropropan	1986-10-28	1987:38	8
2-Nitropropan	1995-03-29	1995:18	16
N-Nitrosoföreningar	1990-12-12	1992:2	12
Nitrosomorfolin	1982-12-08	1983:35	4
Nitrotoluen	1991-02-20	1992:2	12
Oljedimma	1981-04-08	1982:8	2
Organiska syraanhydrider, några	1989-09-12	1991:7	11
reviderat	2008-06-04	2009:43(1)	29
reviderat	2010-09-29	2011:45(3)	31
Oxalsyra	1988-02-24	1988:31	9
Ozon	1987-04-28	1987:38	8
reviderat	2007-02-07	2008:42(3)	28

Pappersdamm	1990-02-07	1991:7	11
Penicilliner	2005-11-23	2006:9	27
Pentaerytrit	1994-11-16	1995:18	16
1,1,1,2,2-Pentafluoretan	1999-02-24	1999:25	20
Pentaklorfenol	1985-09-04	1986:34	7
Pentylacetat	2000-06-14	2000:21	21
Peroxider, organiska	1985-02-13	1985:31	6
Piperazin	1984-09-12	1985:31	6
Plastdamm, vissa	1986-12-16	1987:38	8
Platina	1997-06-04	1997:24	18
Polyaromatiska kolväten	1984-02-15	1984:43	5
Polyisocyanater	1988-04-27	1988:31	9
Propen	1995-09-13	1996:24	17
Propionsyra	1987-11-26	1988:31	9
Propylacetat	1994-09-14	1995:18	16
Propylenglykol	1984-06-06	1984:43	5
Propylenglykoldinitrat	1983-05-04	1983:35	4
Propylenglykolmonometyleter + acetat	1986-10-28	1987:38	8
Propylenoxid	1986-06-11	1986:34	7
Pyridin	1992-05-13	1992:46	13
Resorcinol	1991-09-04	1992:46	13
Salpetersyra	2009-06-03	2010;44(2)	30
Saltsyra	2009-06-03	2010;44(2)	30
Selen och selenföreningar	1985-12-11	1986:34	7
reviderat	1993-02-22	1993:36	14
Sevofluran	1998-05-27	1998:24	19
Silver	1986-10-28	1987:38	8
Spannmålsdamm	1988-12-14	1989:31	10
reviderat	2009-02-04	2010;44(2)	30
Stearater, några	1993-11-17	1994:29	15
Stearater, metall-, några	1993-09-15	1994:29	15
Stenkolsdamm	1986-09-09	1987:38	8
Strontium	1994-01-26	1994:29	15
Styren	1980-02-29	1981:19	1
reviderat	1989-10-31	1991:7	11
reviderat	2009-04-01	2010;44(2)	30
Svaveldioxid	1985-04-25	1985:31	6
Svavelfluorider	1990-03-28	1991:7	11
Svavelsyra	2009-06-03	2010;44(2)	30
Svavelväte	1983-05-04	1983:35	4
Syntetiska oorganiska fibrer	1981-03-04	1982:8	2
reviderat	1987-12-01	1988:31	9
reviderat	2003-12-03	2004:16	25
Syntetiska organiska och oorganiska fibrer	1990-05-30	1991:7	11
Talk, damm	1991-06-12	1992:2	12
Tenn med oorganiska föreningar	2003-10-22	2004:16	25

Terpener, vissa mono-	1987-02-17	1987:38	8
Terpentin	1987-02-17	1987:38	8
Tetrabrometan	1990-05-30	1991:7	11
Tetraetyltiuramdisulfid	1989-10-31	1991:7	11
1,1,1,2-Tetrafluoretan	1995-03-29	1995:18	16
Tetrahydrofuran	1989-10-31	1991:7	11
Tetrakloretan	1997-06-04	1997:24	18
Tetrakloretylen	1980-02-29	1981:19	1
2,3,4,6-Tetraklorfenol	1985-09-04	1986:34	7
Tetrametyltiuramdisulfid	1989-10-31	1991:7	11
Tetranitrometan	1989-04-04	1989:31	10
Thiram	1989-10-31	1991:7	11
Tioglykolsyra	1994-06-01	1994:29	15
Tiourinämne	1987-12-01	1988:31	9
reviderat	1999-06-02	1999:25	20
Titandioxid	1989-12-21	1989:31	10
Tiuramer, vissa	1989-10-31	1991:7	11
Toluen	1980-02-29	1981:19	1
reviderat	2002-02-06	2002:18	23
Toluen-2,4-diamin	2000-11-01	2001:19	22
Toluen-2,6-diamin	2000-11-01	2001:19	22
Toluendiisocyanat (TDI)	1981-04-08	1982:8	2
reviderat	1988-04-27	1988:31	9
reviderat	2001-05-30	2001:19	22
Trietanolamin	1982-08-25	1983:35	4
reviderat	2002-10-23	2003:15	24
Trietylamin	1984-12-05	1985:31	6
1,1,1-Trifluoretan	1999-02-24	1999:25	20
1,1,1-Trikloretan	1981-03-04	1982:8	2
Triklöretylen	1979-12-14	1981:19	1
2,4,5-Triklorfenol	1985-09-04	1986:34	7
2,4,6- Triklorfenol	1985-09-04	1986:34	7
Triklorfluormetan	1982-06-02	1982:23	3
Triklorbensener	1992-09-16	1993:36	14
1,1,2-Triklor-1,2,2-trifluoretan	1982-06-02	1982:23	3
Trimellitsyraanhydrid	1989-09-12	1991:7	11
Trimetylolpropan	1994-11-16	1995:18	16
Trinitrotoluen	1991-04-17	1992:2	12
Trädamm	1981-06-17	1982:8	2
reviderat	2000-06-25	2000:21	21
Vanadin	1983-03-15	1983:35	4
Vinylacetat	1989-06-06	1989:31	10
Vinyltoluen	1990-12-12	1992:2	12
Vätebromid	1998-02-11	1998:24	19
Vätefluorid	1984-04-25	1984:43	5
Väteperoxid	1989-04-04	1989:31	10

Xylen	1980-02-29	1981:19	1
reviderat	2005-09-14	2005:16	26
Zink	1982-04-21	1982:23	3
Zinkdimetylditiokarbamat	1989-09-12	1991:7	11
Zinkkromat	2000-05-24	2000:21	21
Ziram	1989-09-12	1991:7	11
Ättiksyra	1988-06-15	1988:31	9

Insänt för publicering december 2013.

Latest issues in the scientific serial

WORK AND HEALTH

2010;44(6). B Sjögren, A Iregren and J Järnberg. The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals. 143. Phosphate triesters with flame retardant properties.

2010;44(7). G Aronsson, W Astvik och K Gustafsson. Arbetsvillkor, återhämtning och hälsa – en studie av förskola, hemtjänst och socialtjänst.

2010;44(8). K Torén, M Albin och B Järnholm. Systematiska kunskapsöversikter; 1. Betydelsen av fukt och mögel i inomhusmiljö för astma hos vuxna.

2010;44(9). C Wulff, P Lindfors och M Sverke. Hur förhåller sig begävnig i skolåldern och psykosocial arbetsbelastning i vuxenlivet till olika aspekter av självrapporterad hälsa bland yrkesarbetande kvinnor och män?

2010;44(10). H Kantelius Inhyrningens logik
Långtidsinhyrda arbetare och tjänstemäns utvecklingsmöjligheter och upplevda anställningsbarhet.

2011;45(1). E Tengelin, A Kihlman, M Eklöf och L Dellve. Chefskap i sjukvårdsmiljö: Avgrensning och kommunikation av egen stress.

2011;45(2) A Grimby-Ekman. Epidemiological aspects of musculoskeletal pain in the upper body.

2011;45(3). J Montelius (Ed.) Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden 31. Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden.

2011;45(4). The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals and the Dutch Expert Committee on Occupational Safety. 144. Endotoxins.

2011;45(5). Ed. Editors: Maria Albin, Johanna Alkan-Olsson, Mats Bohgard, Kristina Jakobsson, Björn Karlson, Peter Lundqvist, Mikael Ottosson, Fredrik Rassner, Måns Svensson, and Håkan Tinnerberg.
55th Nordic Work Environment Meeting.
The Work Environment – Impact of Technological, Social and Climate Change.

2011;45(6). J Montelius (Ed.) Scientific Basis for Swedish Occupational Standards XXXI. Swedish Criteria Group for Occupational Standards.

2011;45(7). The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals and the Dutch Expert Committee on Occupational Safety. 145. Aluminium and aluminium compounds.

2012;46(1). Birgitta Lindell. The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals. 146. Polychlorinated biphenyls (PCBs)

2012;46(2). K Torén, M Albin och B Järnholm. Systematiska kunskapsöversikter;

2. Exponering för helkroppsvibrationer och uppkomst av ländryggssjuklighet.

2012;46(3). G Sjögren Lindquist och E Wadensjö. Kunskapsöversikt kring samhällsekonomiska kostnader för arbetsskador.

2012;46(4). C Mellner, G Aronsson och G Kecklund. Segmentering och integrering – om mäns och kvinnors gränssättningsstrategier i högkvalificerat arbete.

2012;46(5) T. Muhonen. Stress, coping och hälsa under kvinnliga chefers och specialisters karriärer.

2012;46(6). J Montelius (Ed.) Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden 32. Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden.

2012;46(7) Helene Stockmann-Juvala. The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals. 147. Carbon monoxide.

2013;47(1) I Lundberg, P Allebeck, Y Forsell och P Westerholm.
Systematiska kunskapsöversikter;
3. Kan arbetsvillkor orsaka depressionstillstånd? En systematisk översikt över longitudinella studier i den vetenskapliga litteraturen 1998-2012.

2013;47(2). K Elgstrand and E Vingård (Ed.) Occupational Safety and Health in Mining. Anthology on the situation in 16 mining countries.

2013;47(3). A Knutsson och A Kempe. Systematiska kunskapsöversikter; 4. Diabetes och arbete.

2013;47(4). K Jakobsson och P Gustavsson. Systematiska kunskapsöversikter;
5. Arbetsmiljöexponeringar och stroke – en kritisk granskning av evidens för samband mellan exponeringar i arbetsmiljön och stroke.

2013;47(5) M Hedmer, M Kåredal, P Gustavsson and J Rissler. The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals. 148. Carbon nanotubes.

2013;47(6). J Montelius (Ed.) Scientific Basis for Swedish Occupational Standards XXXII. Swedish Criteria Group for Occupational Standards.

2013;47(7). C Håkansta. Between Science and Politics. Swedish work environment research in a historical perspective.

2013;47(8). J Montelius (Ed.) Vetenskapligt Underlag för Hygieniska Gränsvärden 33. Kriteriegruppen för hygieniska gränsvärden.